

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005年3月10日 (10.03.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/021465 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07B 37/04,
C07C 67/343, 69/734, C07D 209/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/012601

(22) 国際出願日: 2004年8月25日 (25.08.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-209042 2003年8月27日 (27.08.2003) JP
特願2003-384566
2003年11月14日 (14.11.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友化学株式会社 (SUMITOMO CHEMICAL COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1048260 東京都中央区新川二丁目27番1号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 王 維奇 (WENG, Weiqi) [CN/JP]; 〒5670048 大阪府茨木市北春日丘

4-11-52-306 Osaka (JP). 池本 哲哉 (IKE-MOTO, Tetsuya) [JP/JP]; 〒5610874 大阪府豊中市長興寺南1-2-9-501 Osaka (JP).

(74) 代理人: 榎本 雅之, 外(ENOMOTO, Masayuki et al.); 〒5418550 大阪府大阪市中央区北浜四丁目5番33号 住友化学知的財産センター株式会社内 Osaka (JP).

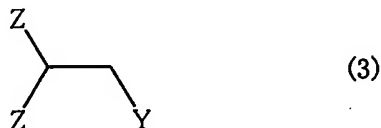
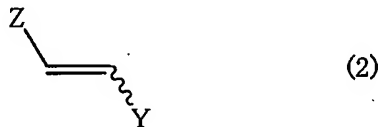
(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING AROMATIC UNSATURATED COMPOUND

(54) 発明の名称: 芳香族不飽和化合物の製造方法



(57) Abstract: A method for producing an aromatic unsaturated compound represented by the formula (4): (wherein Ar represents an aromatic group which may be substituted or a heteroaromatic group which may be substituted, and Y represents an electron-withdrawing group) is disclosed which includes a step for reacting (a) a compound represented by the formula (1): (wherein Ar is as defined above), with (b) a compound represented by the formula (2): (wherein Y is as defined above, and Z represents a lower alkoxy), or a compound represented by the formula (3): (wherein Y and Z are as defined above), in the presence of (c) an acid or a compound which produces a mineral acid through hydrolysis.

[続葉有]

WO 2005/021465 A1



添付公開書類：
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

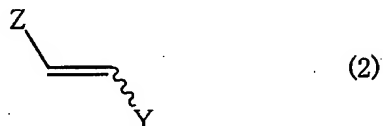
本発明は、(a) 式 (1)



(式中、Arは置換されていてもよい芳香族基または置換されていてもよいヘテロ芳香族基を表わす。)

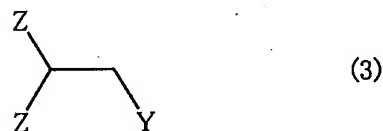
で示される化合物を、

(b) 式 (2)



(式中、Yは電子吸引性基を表わし、Zは低級アルコキシを表わす。)

で示される化合物または式 (3)

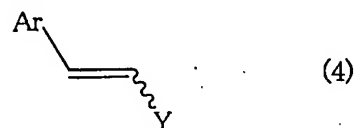


(式中、YおよびZは上記と同一の意味を表わす。)

で示される化合物と、

(c) 酸または加水分解により鉱酸を発生せしめる化合物の存在下に反応させることを包含する

式 (4)



(式中、ArおよびYは上記と同一の意味を表わす。)

で示される芳香族不飽和化合物の製造方法を提供する。

明 細 書

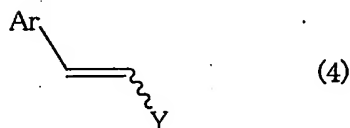
芳香族不飽和化合物の製造方法

5 技術分野

本発明は、芳香族不飽和化合物の製造方法に関する。

背景技術

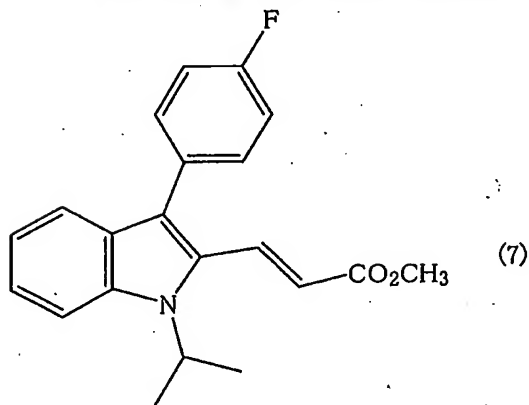
式(4)



(式中、Arは置換されていてもよい芳香族基または置換されていてもよいヘテロ芳香族基を表わし、Yは電子吸引性基を表わす。)

で示される芳香族不飽和化合物(以下、芳香族不飽和化合物(4)と略記する。

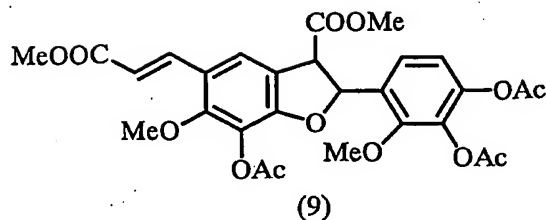
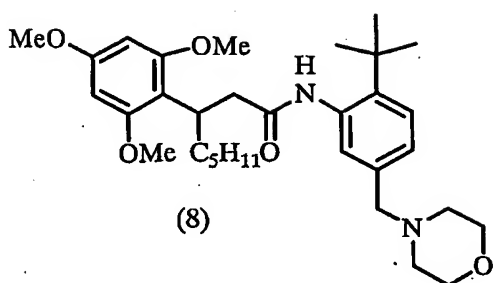
)は、例えば医農薬の合成中間体等として有用である。例えば下記式(7)



で示される化合物は、例えばWO01/92223にも記載される如く高脂血症薬として有用なフルバスタチンの合成中間体として知られている。

また、下記式(8)及び(9)で示される化合物は、それぞれ特開平9-202775、特開平7-206842にも記載される如く動脈硬化症治療薬として開発中の化合物で

ある。



かかる芳香族不飽和化合物（４）の製造方法としては、例えば対応する芳香族ハロゲン化物とアクリル酸等のアクリル酸化合物とを、パラジウム触媒および塩基の存在下に反応させる方法が知られている（例えばWO01/92223）が、環境に対する負荷の高い芳香族ハロゲン化物を原料に用いる必要がある上、ハロゲン化水素が反応の進行とともに副生する。しかも該ハロゲン化水素を塩基により中和する必要があるという点で、原料面から見ると、必ずしもアトムエコノミーが高い反応とは言えなかった。

10 一方、よりアトムエコノミーが高い方法として、式（１）



（式中、Arは上記と同一の意味を表わす。）

で示される化合物を原料とし、アクリル酸化合物と反応させる方法がある。例えば（a）ルテニウム触媒やパラジウム触媒を用い、酸素の存在下に反応を実施する
15 方法（例えばJ.Am.Chem.Soc., 125, 1476 (2003)、J.Am.Chem.Soc., 123, 337 (2001)）、（b）理論量以上のパラジウム錯体を用いる方法（例えばJ.Org.Chem., 46, 851 (1981)、Heterocycles, 22, 1493 (1984)）等が提案されている。

しかしながら、（a）の方法は、酸素を使用するため、爆発限界以下の反応条件下で実施する必要があり、操作面、設備面で必ずしも有利とは言えない。また
20 、（b）の方法は、原料面ではアトムエコノミーが高い方法ではあるものの、理論量以上のパラジウム錯体を用いているため、コスト面で不利であり、また反応後のパラジウム錯体の後処理も煩雑で、さらに収率も低く、工業的製造という観

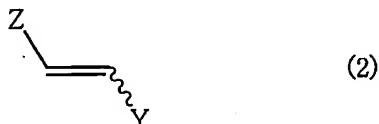
点からは、必ずしも有利な方法とは言えなかった。

また、インドール環を有する化合物の製造方法として、インドール環を構成する窒素原子をベンゼンスルホニル基で保護した後、パラジウム触媒の存在下に、

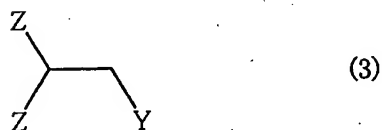
- 5 . しかしながらこの方法は、インドール環を構成する窒素原子をベンゼンスルホニル基で保護した化合物に限られた反応であり、しかも収率よく目的物を得るためには、例えば酢酸銀等の比較的高価な再酸化剤を過剰量用いる必要があった。

発明の開示

- 10 このような状況のもと、本発明者らは、前記式（１）で示される化合物を原料として、前記芳香族不飽和化合物（４）を、よりアトムエコノミーが高く、工業的にもより有利に製造する方法を開発すべく、鋭意検討したところ、前記式（１）で示される化合物と、式（２）



- 15 （式中、Yは電子吸引性基を表わし、Zは低級アルコキシ基を表わす。）
で示される化合物または式（３）



（式中、YおよびZは上記と同一の意味を表わす。）

- 20 で示される化合物とを、塩酸等の酸や、オキシ塩化リン等の加水分解により鉱酸を発生せしめる化合物の存在下に反応させることにより、本願の目的が達せられることを見出し、本発明に至った。

即ち本発明は、下記の発明を含む。

- < 1 > (a) 前記式（１）で示される化合物を、
(b) 前記式（２）で示される化合物または前記式（３）で示される化合物と、

(c) 酸または加水分解により鉍酸を発生せしめる化合物の存在下に
反応させることを包含する

前記式(4)で示される芳香族不飽和化合物の製造方法。

<2> 水の共存下に反応を実施する<1>に記載の方法。

5 <3> (c)酸または加水分解により鉍酸を発生する化合物がハロゲン化水素である<1>または<2>に記載の方法。

<4> (c)酸または加水分解により鉍酸を発生せしめる化合物が、オキシハロゲン化リン、ハロゲン化リン、ハロゲン化チオニルまたはハロゲン化スルフリルである<1>または<2>に記載の方法。

10 <5> 酢酸中で反応を実施する<1>~<4>のいずれかに記載の方法。

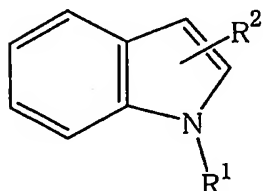
<6> 式(1)及び式(4)におけるArが、低級アルキル、低級アルコキシル、水酸基、 $-OR^x$ 、アミノ、 $-NHR^y$ 、 $-NR^y_2$ 、ハロゲンおよびハロゲンで置換されていてもよいフェニルからなる群から選ばれる少なくとも一つの基(ここで R^x は水酸基の保護基を表し、 R^y はアミノの保護基を表す。)で置換されていてもよい

15 芳香族基またはヘテロ芳香族基である<1>~<5>のいずれかに記載の方法。

<7> 式(1)及び式(4)におけるArが置換されていてもよいフェニルである<1>~<6>のいずれかに記載の方法。

<8> 式(1)及び式(4)におけるArが置換されていてもよいインドリルである<1>~<6>のいずれかに記載の方法。

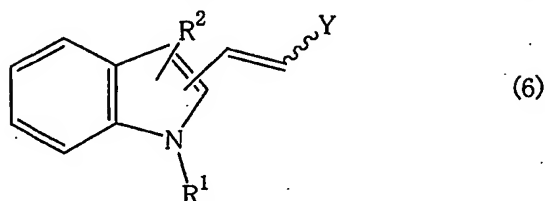
20 <9> 式(1)で示される化合物が、式(5)



(5)

(式中、 R^1 はハロゲンで置換されていてもよいフェニル、水素またはアルキルを表わし、 R^2 はアルキルを表わすか、またはハロゲンで置換されていてもよいフェニルを表わす。)

で示される化合物であり、式（４）で示される芳香族不飽和化合物が、式（６）



（式中、 R^1 および R^2 は上記と同一の意味を表わす。）

で示される芳香族不飽和化合物である＜１＞から＜６＞のいずれか、または＜８

５＞に記載の方法。

発明を実施するための最良の形態

式（１）



10 で示される化合物（以下、化合物（１）と略記する。）の式中、 Ar は、置換されていてもよい芳香族基または置換されていてもよいヘテロ芳香族基を表わす。

芳香族基としては、例えばフェニル、ナフチル、アンスリル、フェナンスリル、テトラヒドロナフチル、９，１０－ジヒドロアンスリル、アセナフテニル等が挙げられる。ヘテロ芳香族基としては、芳香環の構成原子として窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子を含んだ芳香族基が挙げられ、具体的に例えばインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ピロリル、フリル、チエニルジベンゾフリル、ジベンゾチエニル、２，３－ジヒドロインドリル、２，３－ジヒドロベンゾフリル等が挙げられる。ヘテロ芳香族基としてはインドリル基が好ましい。

20 かかる芳香族基またはヘテロ芳香族基は、置換基で置換されていてもよく、置換基としては、例えばアルキル、通常はメチル、エチル、 n －プロピル、イソプロピル、 n －ブチル、イソブチル、 sec －ブチル、 $tert$ －ブチル、 n －ペンチル、イソペンチル、 n －ヘキシル等の炭素数１～６のアルキル、好ましくは炭素数１～４の低級アルキル；メトキシ、エトキシ、 n －プロポキシ、イソプロ

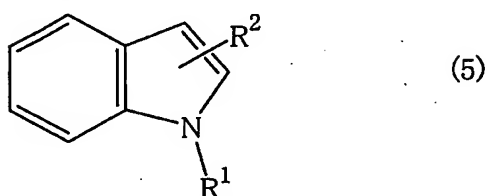
ボキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の通常は炭素数 1 ~ 4 の低級アルコキシ；水酸基；-OR^xで表される保護基で保護された水酸基；アミノ；-NHR^yまたは-NR^y₂で表される保護基で保護されたアミノ；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン；フェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル等のハロゲンで置換されていてもよいフェニル等が挙げられる。R^xで表される水酸基の保護基としては、例えばアセチル等のアルカノイル；メトキシメチル等のアルコキシアルキル；ベンジル等のアラルキル；メチレン、ジメチルメチレン等のアルキレン等が挙げられ、かかる-OR^xで表される保護基で保護された水酸基としては、例えばアセチルオキシ、メトキシメトキシ、ベンジルオキシ、メチレンジオキシ、ジメチルメチレンジオキシ等が挙げられる。

また、R^yで表されるアミノの保護基としては、例えば前記アルカノイル；ベンジル等のアラルキル；ベンジルオキシメチル等のアラルキルオキシアルキル；ジメトキシメチル等のジアルコキシアルキル；ベンゼンスルホニル、*p*-トルエンスルホニル、メタンスルホニル等のスルホニル等が挙げられ、かかる-NHR^yまたは-NR^y₂で表される保護基で保護されたアミノとしては、例えばアセチルアミノ、ジベンジルアミノ、ジベンジルオキシメチルアミノ、ジメトキシメチルアミノ、ベンゼンスルホニルアミノ、*p*-トルエンスルホニルアミノ、メタンスルホニルアミノ等が挙げられる。

かかる置換基で置換された芳香族基の場合、その置換基の数は特に制限されないが、反応速度の観点から、2個以上の電子供与性置換基で置換された芳香族基が好ましく、3個以上の電子供与性置換基で置換された芳香族基がより好ましい。また、置換基で置換されたヘテロ芳香族基の場合もその置換基の数は特に制限されないが、反応速度の観点から、1個以上の電子供与性置換基で置換されたヘテロ芳香族基が好ましい。ここでいう電子供与性置換基とは、前記した置換基のうち、アルキル、炭素数 1 ~ 4 の低級アルコキシ、水酸基、-OR^xで表される保護基で保護された水酸基、アミノ、または-NHR^yまたは-NR^y₂で表される保護基で保

護されたアミノを指す。

かかる化合物 (1) のうち、ヘテロ芳香族基がインドリル基である化合物は、例えば高脂血症薬として有用なフルバスタチン等のインドール化合物 (例えば特公平 2-46031 号公報、国際公開第 01/92223 号パンフレット等) の合成原料という点で重要であり、かかるヘテロ芳香族基がインドリル基である化合物としては、例えば式 (5)



(式中、 R^1 はハロゲンで置換されていてもよいフェニル、水素またはアルキルを表わし、 R^2 はアルキルを表わすか、またはハロゲンで置換されていてもよいフェニルを表わす。)

で示される化合物が挙げられる。

上記式 (5) の式中、ハロゲンで置換されていてもよいフェニルは、前記したものと同様のものが挙げられ、アルキルとしては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ヘキシル等の炭素数 1~6 のアルキルが挙げられる。

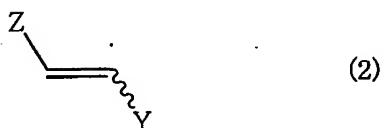
かかる化合物 (1) としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ジメトキシベンゼン、1, 3, 5-トリメトキシベンゼン、1, 2, 3-トリメトキシベンゼン、2, 6-ジメトキシフェノール、2-メトキシアニリン、4-メトキシアニリン、2-メトキシアセトアニリド、4-メトキシアセトアニリド、2-アセチルアミノフェノール、4-アセチルアミノフェノール、カテコール、レゾルシノール、ヒドロキノン、4-*tert*-ブチルカテコール、カプサイシン、2-メチル-1*H*-インドール、2-メチル-1-メチル-1*H*-インドール、2-メチル-1-イソプロピル-1*H*-インドール、2-メチル-1-フェニル-1*H*-インドール、2-エチル-1*H*-インドール、2-エチル-1-メチル-1*H*-

インドール、2-エチル-1-フェニル-1H-インドール、2-フェニル-1H-インドール、2-フェニル-1-メチル-1H-インドール、2-フェニル-1-フェニル-1H-インドール、3-メチル-1H-インドール、3-メチル-1-メチル-1H-インドール、3-メチル-1-イソプロピル-1H-インドール、3-メチル-1-フェニル-1H-インドール、3-エチル-1H-インドール、3-エチル-1-メチル-1H-インドール、3-エチル-1-フェニル-1H-インドール、3-フェニル-1H-インドール、3-フェニル-1-メチル-1H-インドール、3-フェニル-1-フェニル-1H-インドール、3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール等が
 10 挙げられる。

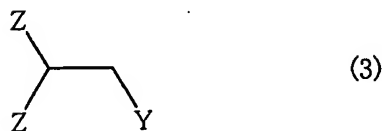
かかる化合物(1)は、市販されているものを用いてもよいし、公知の方法に準じて製造したものを用いてもよい。例えば芳香族基がインドリル基である化合物は、例えばTetrahedron Letters, 26, 2155 (1985)等の公知の方法に準じて製造することができる。

15

式(2)



で示される化合物(以下、化合物(2)と略記する。)および式(3)



20 で示される化合物(以下、化合物(3)と略記する。)の式中、Yは電子吸引性基を表わし、Zは低級アルコキシを表わす。

電子吸引性基としては、例えばアルコシカルボニル、アリールオシカルボニル、アラルキルオシカルボニル、アシル、シアノ等が挙げられる。アルコシカルボニルとしては、例えばメトシカルボニル、エトシカルボニル、n-

プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、
イソブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、*n*-ヘキシルオキシ
カルボニル、*n*-オクチルオキシカルボニルオキシ等の炭素数2~9のアルコキ
シカルボニルが挙げられる。アリールオキシカルボニルとしては、例えばフェノ
5 キシカルボニル等の炭素数7~13のアリールオキシカルボニルが挙げられ、ア
ラルキルオキシカルボニルとしては、例えばベンジルオキシカルボニル等の炭素
数8~14のアラルキルオキシカルボニルが挙げられる。アシルとしては、例えば
アセチル、プロピオニル等の炭素数2~9の脂肪族アシル；ベンゾイル等の炭素
数7~13の芳香族アシル等が挙げられる。また、低級アルコキシとしては、例
10 えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イ
ソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、*n*-
ヘキシルオキシ等の炭素数1~6のアルコキシが挙げられ、炭素数1~4のア
ルコキシが好ましい。

かかる化合物(2)としては、例えば3-メトキシアクリル酸メチル、3-メ
15 トキシアクリル酸エチル、3-メトキシアクリル酸*n*-プロピル、3-メトキシ
アクリル酸イソプロピル、3-メトキシアクリル酸*n*-ブチル、3-メトキシア
クリル酸イソブチル、3-メトキシアクリル酸*sec*-ブチル、3-メトキシア
クリル酸*tert*-ブチル、3-メトキシアクリル酸フェニル、3-メトキシア
クリル酸ベンジル、3-エトキシアクリル酸メチル、3-エトキシアクリル酸エ
20 チル、3-エトキシアクリル酸*n*-プロピル、3-エトキシアクリル酸イソプロ
ピル、3-エトキシアクリル酸*n*-ブチル、3-エトキシアクリル酸イソブチル
、3-エトキシアクリル酸*sec*-ブチル、3-エトキシアクリル酸*tert*-
ブチル、3-エトキシアクリル酸フェニル、3-エトキシアクリル酸ベンジル、
3-イソプロポキシアクリル酸メチル、3-イソプロポキシアクリル酸エチル、
25 3-イソプロポキシアクリル酸*n*-プロピル、3-イソプロポキシアクリル酸イ
ソプロピル、3-イソプロポキシアクリル酸*n*-ブチル、3-イソプロポキシア

クリル酸イソブチル、3-イソプロポキシアクリル酸 *sec*-ブチル、3-イソ
プロポキシアクリル酸 *tert*-ブチル、3-イソプロポキシアクリル酸フェニ
ル、3-イソプロポキシアクリル酸ベンジル、3-*n*-ブトキシアクリル酸メチ
ル、3-*n*-ブトキシアクリル酸エチル、3-*n*-ブトキシアクリル酸 *n*-プロ
5 ピル、3-*n*-ブトキシアクリル酸イソプロピル、3-*n*-ブトキシアクリル酸
n-ブチル、3-*n*-ブトキシアクリル酸イソブチル、3-*n*-ブトキシアクリ
ル酸 *sec*-ブチル、3-*n*-ブトキシアクリル酸 *tert*-ブチル、3-*n*-
ブトキシアクリル酸フェニル、3-*n*-ブトキシアクリル酸ベンジル、3-*te*
rt-ブトキシアクリル酸メチル、3-*tert*-ブトキシアクリル酸エチル、
10 3-*tert*-ブトキシアクリル酸 *n*-プロピル、3-*tert*-ブトキシアク
リル酸イソプロピル、3-*tert*-ブトキシアクリル酸 *n*-ブチル、3-*te*
rt-ブトキシアクリル酸イソブチル、3-*tert*-ブトキシアクリル酸 *se*
c-ブチル、3-*tert*-ブトキシアクリル酸 *tert*-ブチル、3-*ter*
t-ブトキシアクリル酸フェニル、3-*tert*-ブトキシアクリル酸ベンジル
15 、3-メトキシアクリロニトリル、3-エトキシアクリロニトリル、3-イソ
プロポキシアクリロニトリル、3-*n*-ブトキシアクリロニトリル、3-*tert*
-ブトキシアクリロニトリル、4-メトキシ-3-ブテン-2-オン、4-エト
キシ-3-ブテン-2-オン、3-メトキシ-1-フェニルプロペノン等が挙げ
られる。

20 なお、かかる化合物(2)には、トランス異性体とシス異性体が存在するが、
本発明には、そのいずれか一方を用いてもよいし、両者の任意の混合物を用いて
もよい。

化合物(3)としては、例えば3, 3-ジメトキシプロピオン酸メチル、3,
3-ジメトキシプロピオン酸エチル、3, 3-ジメトキシプロピオン酸 *n*-プロ
25 ピル、3, 3-ジメトキシプロピオン酸イソプロピル、3, 3-ジメトキシプロ
ピオン酸 *n*-ブチル、3, 3-ジメトキシプロピオン酸イソブチル、3, 3-ジ

メトキシプロピオン酸 *sec*-ブチル、3, 3-ジメトキシプロピオン酸 *tert*-
ブチル、3, 3-ジメトキシプロピオン酸フェニル、3, 3-ジメトキシプロ
ピオン酸ベンジル、3, 3-ジエトキシプロピオン酸メチル、3, 3-ジエト
キシプロピオン酸エチル、3, 3-ジエトキシプロピオン酸 *n*-プロピル、3,
5 3-ジエトキシプロピオン酸イソプロピル、3, 3-ジエトキシプロピオン酸 *n*-
ブチル、3, 3-ジエトキシプロピオン酸イソブチル、3, 3-ジエトキシプロ
ピオン酸 *sec*-ブチル、3, 3-ジエトキシプロピオン酸 *tert*-ブチル
、3, 3-ジエトキシプロピオン酸フェニル、3, 3-ジエトキシプロピオン酸
ベンジル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオン酸メチル、3, 3-ジイソプロ
10 ポキシプロピオン酸エチル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオン酸 *n*-プロピ
ル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオン酸イソプロピル、3, 3-ジイソプロ
ポキシプロピオン酸 *n*-ブチル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオン酸イソブ
チル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオン酸 *sec*-ブチル、3, 3-ジイソ
プロポキシプロピオン酸 *tert*-ブチル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオ
15 ン酸フェニル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオン酸ベンジル、3, 3-ジ (
n-ブトキシ) プロピオン酸メチル、3, 3-ジ (*n*-ブトキシ) プロピオン酸
エチル、3, 3-ジ (*n*-ブトキシ) プロピオン酸 *n*-プロピル、3, 3-ジ (
n-ブトキシ) プロピオン酸イソプロピル、3, 3-ジ (*n*-ブトキシ) プロピ
オン酸 *n*-ブチル、3, 3-ジ (*n*-ブトキシ) プロピオン酸イソブチル、3,
20 3-ジ (*n*-ブトキシ) プロピオン酸 *sec*-ブチル、3, 3-ジ (*n*-ブトキシ)
プロピオン酸 *tert*-ブチル、3, 3-ジ (*n*-ブトキシ) プロピオン酸
フェニル、3, 3-ジ (*n*-ブトキシ) プロピオン酸ベンジル、3, 3-ジ (*t*
ert-ブトキシ) プロピオン酸メチル、3, 3-ジ (*tert*-ブトキシ) プロ
ピオン酸エチル、3, 3-ジ (*tert*-ブトキシ) プロピオン酸 *n*-プロピ
25 ル、3, 3-ジ (*tert*-ブトキシ) プロピオン酸イソプロピル、3, 3-ジ
(*tert*-ブトキシ) プロピオン酸 *n*-ブチル、3, 3-ジ (*tert*-ブト

- キシ) プロピオン酸イソブチル、3, 3-ジ(tert-ブトキシ) プロピオン酸sec-ブチル、3, 3-ジ(tert-ブトキシ) プロピオン酸tert-ブチル、3, 3-ジ(tert-ブトキシ) プロピオン酸フェニル、3, 3-ジ(tert-ブトキシ) プロピオン酸ベンジル、3, 3-ジメトキシプロピオニトリル、3, 3-ジエトキシプロピオニトリル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオニトリル、3, 3-ジ(n-ブトキシ) プロピオニトリル、3, 3-ジ(tert-ブトキシ) プロピオニトリル、1, 1-ジメトキシ-3-ブタノン、1, 1-ジエトキシ-3-ブタノン、3, 3-ジメトキシ-1-フェニルプロパン-1-オン等が挙げられる。
- 10 かかる化合物(2)や化合物(3)は、市販されているものを用いてもよいし、例えば特公昭61-45974号公報、特開昭58-26855号公報等公知の方法に準じて製造したものを用いてもよい。

化合物(2)または化合物(3)の使用量は合計で、化合物(1)に対して、通常1~5モル倍、好ましくは1~3モル倍である。

15

- 酸としては、例えば硫酸、例えば塩酸、臭化水素等のハロゲン化水素；過塩素酸等の過ハロゲン酸；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホン酸；トリフルオロ酢酸等のパーフルオロカルボン酸；三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛、塩化スズ、四塩化チタン等の非プロトン酸；酸性イオン交換樹脂等が挙げられ、ハロゲン化水素が好ましい。なお、非プロトン酸として、例えば三フッ化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体等の非プロトン酸の錯体を用いてもよい。本発明方法において、用いられる酸がプロトン酸の場合、pKaが2.5以下の酸が好ましく、pKaが1.5以下の酸がさらに好ましい。
- 20 加水分解により鉱酸を発生せしめる化合物(以下、MAGH化合物と記すことがある。)としては、例えばオキシ塩化リン、オキシ臭化リン等のオキシハロゲ

ン化リン；三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン等のハロゲン化リン；塩化チオニル等のハロゲン化チオニル；塩化スルフリル等のハロゲン化スルフリル等が挙げられ、オキシハロゲン化リンが好ましい。

酸の存在下に、化合物（１）を、化合物（２）または化合物（３）と反応させてもよいし、MAGH化合物の存在下に、化合物（１）を、化合物（２）または化合物（３）と反応させてもよい。また、酸およびMAGH化合物の存在下に、化合物（１）を、化合物（２）または化合物（３）と反応させてもよい。

これらの混合順序は特に制限されず、例えば化合物（１）と、化合物（２）または化合物（３）の混合物に、酸またはMAGH化合物を加えてもよいし、化合物（１）と酸またはMAGH化合物の混合物に、化合物（２）または化合物（３）を加えてもよい。

酸またはMAGH化合物の使用量は合計で、化合物（１）に対して、通常０．００１モル倍以上、好ましくは０．０１モル倍以上であり、その上限は特になく、反応条件下で液体である場合には、溶媒を兼ねて過剰量用いてもよいが、後処理や、経済性の点から実用的には５モル倍以下、好ましくは３モル倍以下である。

反応は、通常溶媒の存在下に実施され、溶媒としては、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒、例えばギ酸、酢酸等のカルボン酸系溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、例えばテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、例えば酢酸エチル等のエステル系溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、水等の単独または混合溶媒が挙げられ、カルボン酸系溶媒、ニトリル系溶媒が好ましく、カルボン酸系溶媒がより好ましく、なかでも酢酸が特に好ましい。かかる溶媒の使用量は特に制限されない。また、前述のとおり、反応条件下で、前記酸またはMAGH化合物が液体である場合には、かかる酸またはMAGH化合物を溶媒として使用してもよい。

化合物（１）を、化合物（２）または化合物（３）と、酸またはMAGH化合物の存在下に反応させることにより、目的とする芳香族不飽和化合物（４）が得られる。かかる反応を、水の共存下を実施することにより、より収率よく芳香族不飽和化合物（４）を得ることができる。

- 5 水の共存下に反応を実施する場合の水の使用量は、化合物（１）に対して、通常 0.1 モル倍以上であり、その上限は特にはないが、実用的には 50 モル倍以下、好ましくは 10 モル倍以下である。

反応温度は、通常 $-20 \sim 80^{\circ}\text{C}$ である。

- 10 反応終了後、例えば反応液と水を混合した後、濾過処理することにより、目的とする芳香族不飽和化合物（４）を取り出すことができる。場合によっては、反応液中に芳香族不飽和化合物（４）が結晶として析出していることがあるが、その場合には、反応液をそのまま濾過処理して芳香族不飽和化合物（４）を取り出してもよいし、反応液と水を混合した後、濾過処理し、取り出してもよい。また、例えば反応液に、水および水に不溶の有機溶媒、例えばトルエン、酢酸エチル、
- 15 、メチルtertブチルエーテル、メチルイソブチルケトン等を加え、抽出処理し、得られる有機層を濃縮処理することにより、芳香族不飽和化合物（４）を取り出すこともできる。取り出した芳香族不飽和化合物（４）は、例えば再結晶、カラムクロマトグラフィ等の通常の精製手段によりさらに精製してもよい。

- 20 かくして得られる芳香族不飽和化合物（４）としては、例えば 3-（2, 4, 6-トリメトキシフェニル）アクリル酸メチル、3-（2, 3, 4-トリメトキシフェニル）アクリル酸メチル、3-（3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル）アクリル酸メチル、3-（3, 4-ジヒドロキシフェニル）アクリル酸メチル、3-（2, 4, 6-トリメトキシフェニル）アクリル酸エチル、3-（2, 3, 4-トリメトキシフェニル）アクリル酸エチル、3-（3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル）アクリル酸エチル、3-（3, 4-ジヒドロキ
- 25

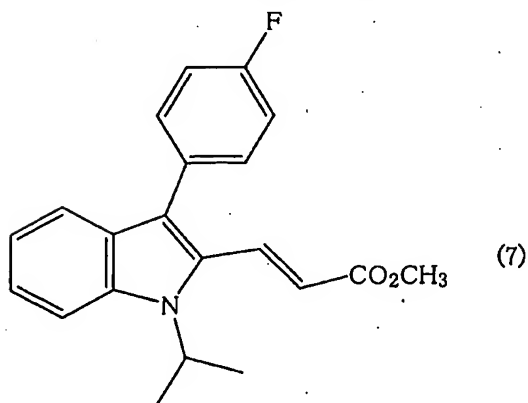
シフェニル) アクリル酸エチル、3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) ア
クリル酸n-プロピル、3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) アクリル酸
n-プロピル、3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) アクリル
酸n-プロピル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) アクリル酸n-プロピ
5 ル、3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) アクリル酸イソプロピル、3-
(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) アクリル酸イソプロピル、3-(3-ヒ
ドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) アクリル酸イソプロピル、3-(3,
4-ジヒドロキシフェニル) アクリル酸イソプロピル、3-(2, 4, 6-トリ
メトキシフェニル) アクリル酸n-ブチル、3-(2, 3, 4-トリメトキシフ
10 エニル) アクリル酸n-ブチル、3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフ
エニル) アクリル酸n-ブチル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) アクリ
ル酸n-ブチル、3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) アクリル酸イソブ
チル、3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) アクリル酸イソブチル、3-
(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) アクリル酸イソブチル、3-
15 (3, 4-ジヒドロキシフェニル) アクリル酸イソブチル、3-(2, 4, 6-
トリメトキシフェニル) アクリル酸フェニル、3-(2, 3, 4-トリメトキシ
フェニル) アクリル酸フェニル、3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフ
エニル) アクリル酸フェニル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) アクリル
酸フェニル、3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) アクリル酸ベンジル、
20 3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) アクリル酸ベンジル、3-(3-ヒ
ドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) アクリル酸ベンジル、3-(3, 4-
ジヒドロキシフェニル) アクリル酸ベンジル、3-(2, 4, 6-トリメトキシ
フェニル) アクリロニトリル、3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) アク
リロニトリル、3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) アクリロ
25 ニトリル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) アクリロニトリル、4-(2
, 4, 6-トリメトキシフェニル)-3-ブテン-2-オン、4-(2, 3, 4

- ートリメトキシフェニル) - 3-ブテン-2-オン、4-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) - 3-ブテン-2-オン、4-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) - 3-ブテン-2-オン、3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) - 1-フェニルプロペノン、3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) - 1-フェニルプロペノン、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) - 1-フェニルプロペノン、
- 3-[3-(4-フルオロフェニル) - 1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸メチル、3-[3-(4-フルオロフェニル) - 1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸エチル、3-[3-(4-フルオロフェニル) - 1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸n-プロピル、3-[3-(4-フルオロフェニル) - 1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸イソプロピル、3-[3-(4-フルオロフェニル) - 1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸n-ブチル、3-[3-(4-フルオロフェニル) - 1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸イソブチル、3-[3-(4-フルオロフェニル) - 1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸tert-ブチル、3-[3-(4-フルオロフェニル) - 1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸フェニル、3-[3-(4-フルオロフェニル) - 1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸ベンジル、3-[3-(4-フルオロフェニル) - 1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリロニトリル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸メチル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸エチル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸n-プロピル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸イソプロピル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸n-ブチル、

3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸イソブチル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸tert-ブチル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸フェニル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸ベンジル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリロニトリル、4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]-3-ブテン-2-オン、4-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)-3-ブテン-2-オン、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]-1-フェニルプロペノン、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)-1-フェニルプロペノン等が挙げられる。

本反応においては、化合物(2)として、トランス異性体、シス異性体のいずれを用いても、通常は芳香族不飽和化合物(4)のトランス異性体か、トランス異性体を主とする芳香族不飽和化合物(4)のトランス・シス異性体混合物が得られる。

なお、かかる芳香族不飽和化合物(4)のうち、例えば下記式(7)



20 等のその分子内に3-(4-フルオロフェニル)インドリル基を有する化合物は

、例えばWO01/92223の方法に従い、高脂血症薬として有用なフルバスタチンへ変換することができる。

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例
5 に限定されない。

実施例 1

3- (4-フルオロフェニル) -1-イソプロピル-1H-インドール 1. 0
1 g、3, 3-ジメトキシプロピオン酸メチル 0. 92 g、90重量%酢酸水 0
10 . 72 mL (水 4 mmol 含有) および氷酢酸 6 mL を混合した後、内温 25℃
で、該混合物にオキシ塩化リン 0. 33 g を滴下し、同温度で 9 時間攪拌し、反
応させた。反応終了後、反応液に、水 16 mL を滴下し、析出した結晶を濾取し
た。該結晶を、20 体積%メタノール水で洗浄した後、乾燥処理し、trans
-3- [3- (4-フルオロフェニル) -1-イソプロピル-1H-インドール
15 -2-イル] アクリル酸メチル (黄色固体) 1. 25 g を得た。収率: 93%。

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 400 MHz)

1. 70 (6H, d, J=7 Hz), 3. 76 (3H, s), 4. 95 (1H,
m), 5. 96 (1H, d, J=16 Hz), 7. 50 (1H, d, J=8 Hz
) , 7. 57 (1H, d, J=8 Hz), 7. 08~7. 40 (6H, m), 7
20 . 82 (1H, d, J=16 Hz)

実施例 2

1-メチル-2-フェニル-1H-インドール 1. 04 g、trans-3-
メトキシアクリル酸メチル 0. 64 g、水 94. 5 mg および氷酢酸 6 mL を混
25 合し、内温 25℃で、オキシ塩化リン 124 mg を該混合物に加え、同温度で 1
7 時間攪拌し、反応させた。反応終了後、反応液に、水 30 mL を滴下した後、

酢酸エチル 50 mL を加えて抽出処理し、得られた有機層を濃縮処理した。得られた濃縮残渣をフラッシュクロマトグラフィ (flash chromatography) により精製処理し、trans-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸メチル (黄色固体) 1.11 g を得た。収率: 76%。

5 $^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, CDCl_3 , 400 MHz)

3.64 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.46 (1H, d, $J=16$ Hz), 7.29~7.55 (9H, m), 7.72 (1H, d, $J=16$ Hz)

10 実施例 3

1, 3, 5-トリメトキシベンゼン 1.68 g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル 2.32 g、水 0.18 g および氷酢酸 6 mL を混合し、内温 25℃ で、該混合物にオキシ塩化リン 164 mg を加え、同温度で 3 時間攪拌し、反応させた。反応終了後、反応液に水 36 mL を滴下し、析出した結晶を濾取し、
15 該結晶を、20 体積% メタノール水で洗浄した後、乾燥処理し、trans-3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) アクリル酸メチル (白色固体) 2.28 g を得た。収率: 91%。

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, CDCl_3 , 400 MHz)

3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.87 (6H, s), 6.1
20 2 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J=16$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=16$ Hz)

実施例 4

1, 3, 5-トリメトキシベンゼン 1.7 g、3, 3-ジメトキシプロピオン
25 酸メチル 1.68 g および氷酢酸 12 mL を混合し、内温 25℃ で、該混合物に 35 重量% 塩酸 313 mg を加え、同温度で 1 時間攪拌し、反応させた。反応終

了後、反応液に水 36 mL を滴下し、析出した結晶を濾取した。該結晶を、20 体積%メタノール水で洗浄処理した後、乾燥処理し、trans-3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)アクリル酸メチル(白色固体) 2.46 g を得た。収率: 98%。

5

実施例 5

1, 2, 3-トリメトキシベンゼン 1.68 g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル 1.34 g および氷酢酸 6 mL を混合し、内温 25℃ で、該混合物に 35 重量%塩酸 313 mg を加え、同温度で 16 時間攪拌し、反応させた。

- 10 反応終了後、反応液に水 30 mL および酢酸エチル 50 mL を加え、抽出処理した。得られた有機層を水洗浄した後、濃縮処理し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(展開液: n-ヘプタン/酢酸エチル=6/1 から 5/1)により精製処理し、trans-3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)アクリル酸メチル(白色固体) 0.63 g を得た。また、原料 1, 2, 3-
- 15 トリメトキシベンゼン 0.92 g を回収した。転化した 1, 2, 3-トリメトキシベンゼンに対する 3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)アクリル酸メチルの収率は、55%であった。

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, CDCl_3 ; 400 MHz)

- 3.80 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.9
- 20 2 (3H, s), 6.42 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$)

実施例 6

- 25 1, 2, 3-トリメトキシベンゼン 1.68 g に代えて、2, 6-ジメトキシフェノール 1.54 g を用いた以外は実施例 5 と同様に反応及び後処理を行い、

trans-3-(3-ヒドロキシ-2,4-ジメトキシフェニル)アクリル酸
メチル(白色固体) 0.76 gを得た。収率: 32%。

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 400 MHz)

3.80 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.5
5 8 (1H, s), 6.45 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 6.67 (1H, d,
 $J=9\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=9\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=$
16 Hz)

実施例 7

10 3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール 0.6
3 gをジクロロメタン 3 mLに溶解した溶液に、内温 0~10℃で、オキシ塩化
リン 0.77 gを滴下し、次いで、trans-3-メトキシアクリロニトリル
0.92 gを滴下した。その後、混合物を室温で一晩攪拌して、反応させ、さら
に還流温度で6時間反応させた。反応終了後、反応液を、5重量%炭酸水素ナト
15 リウム水 100 mLに加え、酢酸エチルで3回抽出処理した。得られた有機層を
合一し、水洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥処理した。硫酸マグネシウ
ムを濾別し、得られた濾液を濃縮処理し、3-[3-(4-フルオロフェニル)
-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリロニトリル(トラン
ス異性体を主とするトランス・シス異性体混合物)を含む濃縮残渣を得た。得ら
20 れた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(展開液: n-ヘプタン/酢
酸エチル: 10/1から5/1)で精製処理し、trans-3-[3-(4-
フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリ
ロニトリル(黄色固体) 0.34 gを得た。収率: 45%。

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 400 MHz)

25 1.70 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$), 4.85 (1H, m), 5.35 (1H,
d, $J=16\text{ Hz}$), 7.09~7.46 (7H, m), 7.55 (1H, d,

$J = 8 \text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J = 16 \text{ Hz}$)

実施例 8

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール 0.6
5 2 g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル 0.57 g、水 46 mg およ
び氷酢酸 6.4 mL を混合した後、内温 25℃ で、該混合物にオキシ塩化リン 6
6 mg を滴下し、同温度で 21 時間攪拌し、反応させた。反応終了後、実施例 1
と同様に後処理し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イ
ソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メチル (黄色固体) 0.
10 65 g を得た。収率：79%。

実施例 9

オキシ塩化リンの使用量を、164 mg とし、反応時間を 9 時間とした以外は
実施例 8 と同様に反応及び後処理を行い、trans-3-[3-(4-フルオ
15 ロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メ
チル (黄色固体) 0.79 g を得た。収率：96%。

実施例 10～13

オキシ塩化リンに代えて、表 1 に示した酸を用い、氷酢酸の使用量を 6 mL と
20 し、表 1 に示した条件とした以外は実施例 8 と同様に反応及び後処理を行い、t
rans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-イ
ンドール-2-イル]アクリル酸メチル (黄色固体) を得た。結果を表 1 に示す
。

表 1

実施例	酸(mg)	水	反応時間	収率
10	99重量%硫酸 (156)	46mg	15Hr	59%
11	35重量%塩酸 (166)	108mg (塩酸中の水)	15Hr	94%
12	p-トルエンスル ホン酸・一水和物 (302)	56mg (結晶水 10mg含む)	15Hr	74%
13	47重量%臭化水 素酸水(274)	145mg (臭化水素酸水中の水)	5Hr	90%

実施例 14

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール0.3
 5 1g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル0.28g、水36mgおよ
 びアセトニトリル6mLを混合した後、内温25℃で、該混合物にオキシ塩化リ
 ン164mgを滴下し、同温度で22時間攪拌し、反応させた。反応終了後、実
 施例1と同様に後処理し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-
 1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メチル(黄色固体
 10)0.21gを得た。収率：51%。

実施例 15

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール2.5
 3g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル2.32g、水0.3gおよ
 15 びアセトニトリル15mLを混合した後、内温25℃で、該混合物にオキシ塩化
 リン2.51gを滴下し、同温度で19時間攪拌し、反応させた。反応終了後、
 実施例1と同様に後処理し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-
 1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メチル(黄色固
 体)2.17gを得た。収率：65%。

実施例 16～18

オキシ塩化リンおよび水の使用量を表 2 に示す量とし、反応時間を 18 時間とした以外は実施例 14 と同様に反応及び後処理を行い、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]

5 アクリル酸メチル（黄色固体）を得た。結果を表 2 に示す。

表 2

実施例	オキシ塩化リン使用量(mg)	水使用量(mg)	収率
16	242	44	56%
17	398	44	75%
18	348	0	32%

実施例 19～20

オキシ塩化リンに代えて、表 3 に示した酸を用い、反応時間を 19 時間とした

10 以外は実施例 14 と同様に反応及び後処理を行い、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸メチル（黄色固体）を得た。結果を表 3 に示す。

表 3

実施例	酸 (mg)	収率
19	三フッ化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体 (348)	27%
20	99 重量%硫酸 (119)	39%

15 実施例 21

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール 1.27 g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル 1.16 g および氷酢酸 12 mL を混合した後、内温 25℃ で、該混合物に 30 重量%臭化水素/酢酸溶液 797 mg を滴下し、同温度で 5 時間攪拌し、反応させた。反応終了後、実施例 1
20 と同様に後処理し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸メチル（黄色固体）0.15 g を得た。収率：8%。

実施例 2 2

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール 1.2
7 g、1,1-ジメトキシ-3-ブタノン 1.32 g およびギ酸 6 mL を混合し
5 た後、室温で該混合物に 30 重量%臭化水素/酢酸溶液 0.78 g を加え、同温
度で約 19 時間攪拌し、反応させた。反応終了後、酢酸エチル 50 mL および水
20 mL を加え、抽出処理し、得られた有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥処理した。硫酸マグネシウムを濾別した後、得られ濾液を濃縮処
理し、trans-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-
10 1H-インドール-2-イル]-3-ブテン-2-オンを含む濃縮残渣を得た。
該濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(展開液 n-ヘプタン/酢酸エチル
: 4/1)で精製処理し、trans-4-[3-(4-フルオロフェニル)-
1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]-3-ブテン-2-オン(黄
色固体) 0.72 g を得た。収率: 52%。また、原料である 3-(4-フルオ
15 ロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール 0.18 g をあわせて回収
した。

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, CDCl_3 , 400 MHz)

1.71 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$), 2.23 (3H, s), 4.94 (1H,
m), 6.29 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 7.09~7.40 (6H, m)
20 , 7.49 (1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.51 (1H, $J=8\text{ Hz}$), 7.66 (
1H, d, $J=16\text{ Hz}$)

実施例 2 3

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール 1.2
25 7 g、1,1-ジメトキシ-3-ブタノン 1.32 g および酢酸 6 mL を混合し
た後、室温で該混合物に 35 重量%塩酸 260 mg を加え、同温度で約 18 時間

攪拌し、反応させた。反応終了後、反応液2滴をサンプリングした。サンプリング液を減圧条件下で濃縮処理し、得られた濃縮残渣を重クロロホルムに溶解させ、¹H-NMRスペクトルを測定したところ、前記濃縮残渣中には、trans-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]-3-ブテン-2-オンと原料の3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドールが含まれており、その含有比(trans-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]-3-ブテン-2-オン/3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール(NMR積分値から算出))は1/2.7であることがわかった。

実施例24

1-メチル-2-フェニル-1H-インドール2.07g、1,1-ジメトキシ-3-ブタノン1.32gおよび酢酸12mLを混合した後、室温で該混合物に35重量%塩酸313mgを加え、同温度で約14時間攪拌し、反応させた。なお攪拌、反応開始から約10分経過した時点で、青色固体が析出し、攪拌が困難となったため、酢酸8mLを加えた。反応終了後、水60mLを滴下し、析出した結晶を濾取した。該結晶を10体積%メタノール/水で洗浄処理後、乾燥処理し、trans-4-[1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]-3-ブテン-2-オン(青緑色固体)2.44gを得た。収率:89%。

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 400MHz)

2.24 (3H, s), 3.65 (3H, s), 6.83 (1H, d, J=16 Hz), 7.30~7.43 (5H, m), 7.52~7.59 (4H, m), 8.02 (1H, J=8 Hz)

本発明方法は、環境に対する負荷の高い芳香族ハロゲン化合物を原料に用いるこ

となく、また、中和の必要があるハロゲン化水素を副生することなく医薬等に誘導可能な芳香族不飽和化合物を製造できる、アトムエコノミーのより高い方法である。また、高価で、後処理が煩雑な遷移金属を用いないので、本発明方法は工業的にもより有利である。

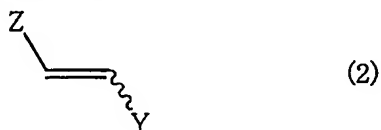
請求の範囲

1. (a) 式 (1)

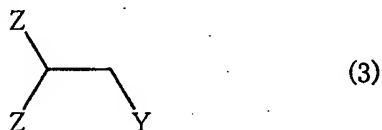


- 5 (式中、Ar は置換されていてもよい芳香族基または置換されていてもよいヘテロ芳香族基を表わす。) 5
で示される化合物を、

(b) 式 (2)



- 10 (式中、Y は電子吸引性基を表わし、Z は低級アルコキシを表わす。) 10
で示される化合物または式 (3)

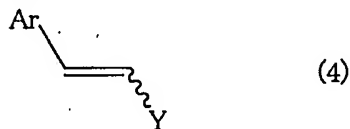


(式中、Y および Z は上記と同一の意味を表わす。)

で示される化合物と、

- 15 (c) 酸または加水分解により鉱酸を発生せしめる化合物の存在下に 15
反応させることを包含する

式 (4)



(式中、Ar および Y は上記と同一の意味を表わす。)

- 20 で示される芳香族不飽和化合物の製造方法。

2. 水の共存下に反応を実施する請求の範囲 1 に記載の方法。

3. (c)酸または加水分解により鉱酸を発生する化合物がハロゲン化水素である請求の範囲 1 に記載の方法。

4. (c)酸または加水分解により鉍酸を発生せしめる化合物が、オキシハロゲン化リン、ハロゲン化リン、ハロゲン化チオニルまたはハロゲン化スルフリルである請求の範囲1に記載の方法。

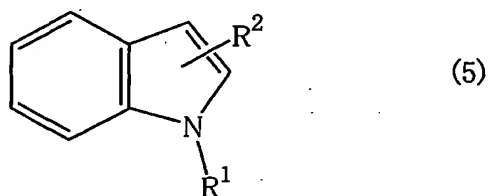
5. 酢酸中で反応を実施する請求の範囲1に記載の方法。

5 6. 式(1)及び式(4)におけるArが、低級アルキル、低級アルコキシル、水酸基、 $-OR^x$ 、アミノ、 $-NHR^y$ 、 $-NR^y_2$ 、ハロゲンおよびハロゲンで置換されていてもよいフェニルからなる群から選ばれる少なくとも一つの基（ここで R^x は水酸基の保護基を表し、 R^y はアミノの保護基を表す。）で置換されていてもよい芳香族基またはヘテロ芳香族基である請求の範囲1に記載の方法。

10 7. 式(1)及び式(4)におけるArが置換されていてもよいフェニルである請求の範囲1に記載の方法。

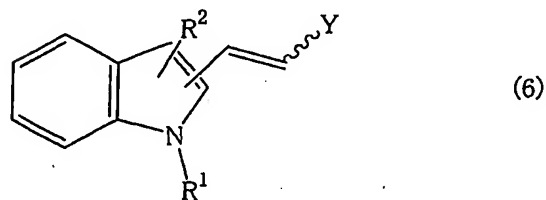
8. 式(1)及び式(4)におけるArが置換されていてもよいインドリルである請求の範囲1に記載の方法。

9. 式(1)で示される化合物が、式(5)



15 (式中、 R^1 はハロゲンで置換されていてもよいフェニル、水素またはアルキルを表わし、 R^2 はアルキルを表わすか、またはハロゲンで置換されていてもよいフェニルを表わす。)

で示される化合物であり、式(4)で示される芳香族不飽和化合物が、式(6)



20 (式中、 R^1 および R^2 は上記と同一の意味を表わす。)

で示される芳香族不飽和化合物である請求の範囲1に記載の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012601

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. ⁷ C07B37/04, C07C67/343, 69/734, C07D209/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. ⁷ C07B37/04, C07C45/70, 49/217, 67/343, 69/618, 69/734-69/736, 253/30, 255/34, C07D209/10-209/28		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2004 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2004 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2004		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2001-81057 A (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 27 March, 2001 (27.03.01), (Family: none)	1-9
A	JP 11-217356 A (Sankyo Co., Ltd.), 10 August, 1999 (10.08.99), & BR 9803925 A & CN 1218794 A & DE 69803734 T2 & EP 909751 A1 & ES 2169483 T3 & IL 126578 A & KR 99036979 A & US 6054607 A	1-9
A	JP 10-212265 A (Ube Industries, Ltd.), 11 August, 1998 (11.08.98), (Family: none)	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 November, 2004 (19.11.04)		Date of mailing of the international search report 14 December, 2004 (14.12.04)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/012601

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 6-72957 A (Nippon Bayer Agrochem Kabushiki Kaisha), 15 March, 1994 (15.03.94), (Family: none)	1-9
A	JP 45-37523 B1 (Sumitomo Chemical Co., Ltd.), 28 November, 1970 (28.11.70), (Family: none)	1-9
A	WO 01/92223 A1 (CIBA SPECIALTY CHEMICALS HOLDING INC.), 06 December, 2001 (06.12.01), & AU 200174049 A & CN 1430604 A & EP 1284964 A1 & JP 2003-535077 A & US 2003/0166946 A1 & US 2004/0176614 A1	1-9

PCT/JP2004/012601

21.09.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年11月14日

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-384566
[ST. 10/C]: [JP2003-384566]

出 願 人
Applicant(s): 住友化学工業株式会社

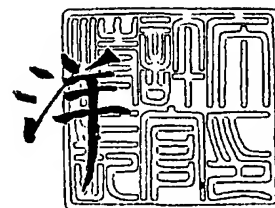
REC'D 15 OCT 2004	
WIPO	PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月13日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特2004-3074277

【書類名】 特許願
【整理番号】 JA03065
【提出日】 平成15年11月14日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07C 45/61
C07C 67/00
C07C253/00

【発明者】
【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケム株式会
社 総合研究所内
【氏名】 王 維奇

【発明者】
【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケム株式会
社 総合研究所内
【氏名】 池本 哲哉

【特許出願人】
【識別番号】 592120519
【氏名又は名称】 住化ファインケム株式会社

【代理人】
【識別番号】 100093285
【弁理士】
【氏名又は名称】 久保山 隆
【電話番号】 06-6220-3405

【選任した代理人】
【識別番号】 100113000
【弁理士】
【氏名又は名称】 中山 亨
【電話番号】 06-6220-3405

【選任した代理人】
【識別番号】 100119471
【弁理士】
【氏名又は名称】 榎本 雅之
【電話番号】 06-6220-3405

【先の出願に基づく優先権主張】
【出願番号】 特願2003-209042
【出願日】 平成15年 8月27日

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 141624
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 特許請求の範囲 1
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【包括委任状番号】 0307509

【書類名】特許請求の範囲

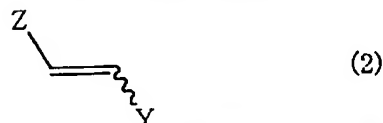
【請求項 1】

式 (1)



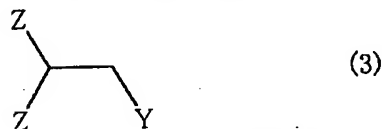
(式中、Ar は置換されていてもよい芳香族基または置換されていてもよいヘテロ芳香族基を表わす。)

で示される化合物と、式 (2)



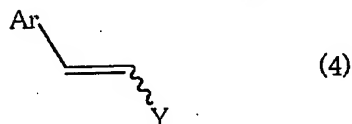
(式中、Y は電子吸引性基を表わし、Z は低級アルコキシ基を表わす。)

で示される化合物または式 (3)



(式中、Y および Z は上記と同一の意味を表わす。)

で示される化合物とを、酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物の存在下に反応させることを特徴とする式 (4)



(式中、Ar および Y は上記と同一の意味を表わす。)

で示される芳香族不飽和化合物の製造方法。

【請求項 2】

水の共存下に反応を実施する請求項 1 に記載の芳香族不飽和化合物の製造方法。

【請求項 3】

酸がハロゲン化水素である請求項 1 に記載の芳香族不飽和化合物の製造方法。

【請求項 4】

加水分解により酸を発生せしめる化合物が、オキシハロゲン化リン、ハロゲン化リン、ハロゲン化チオニルまたはハロゲン化スルフィリルである請求項 1 に記載の芳香族不飽和化合物の製造方法。

【請求項 5】

酢酸溶媒中で反応を実施する請求項 1 に記載の芳香族不飽和化合物の製造方法。

【請求項 6】

置換されていてもよい芳香族基または置換されていてもよいヘテロ芳香族基が、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、保護基で保護された水酸基、アミノ基、保護基で保護されたアミノ基、ハロゲン原子およびハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基からなる群から選ばれる少なくとも一つの基で置換されていてもよい芳香族基またはヘテロ芳香族基である請求項 1 に記載の芳香族不飽和化合物の製造方法。

【請求項 7】

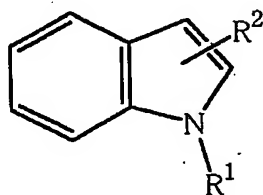
芳香族基がフェニル基である請求項 1 に記載の芳香族不飽和化合物の製造方法。

【請求項 8】

ヘテロ芳香族基がインドリル基である請求項 1 に記載の芳香族不飽和化合物の製造方法。

【請求項 9】

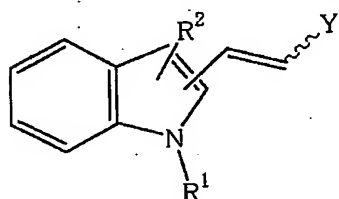
式 (1) で示される化合物が、式 (5)



(5)

(式中、 R^1 はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、水素原子またはアルキル基を表わし、 R^2 はアルキル基を表わすか、またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表わす。)

で示される化合物であり、式(4)で示される芳香族不飽和化合物が、式(6)



(6)

(式中、 R^1 および R^2 は上記と同一の意味を表わす。)

で示される芳香族不飽和化合物である請求項1に記載の芳香族不飽和化合物の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】芳香族不飽和化合物の製造方法

【技術分野】

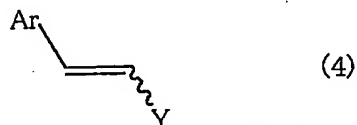
【0001】

本発明は、芳香族不飽和化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

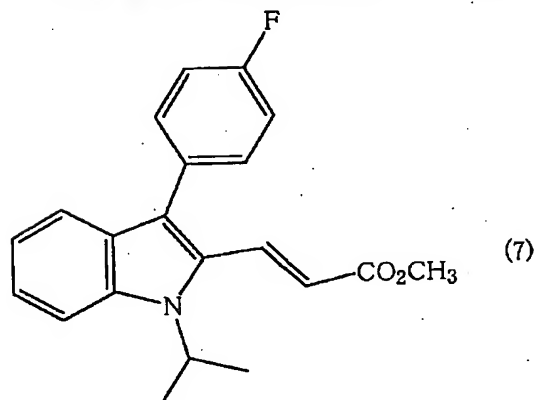
【0002】

式(4)



(式中、Arは置換されていてもよい芳香族基または置換されていてもよいヘテロ芳香族基を表わし、Yは電子吸引性基を表わす。)

で示される芳香族不飽和化合物(以下、芳香族不飽和化合物(4)と略記する。)は、例えば医薬品の合成中間体等として有用である。例えば下記式(7)



で示される化合物は、高脂血症薬として有用なフルバスタチンの合成中間体として知られている(例えば特許文献1参照。)

【0003】

かかる芳香族不飽和化合物(4)の製造方法としては、例えば対応する芳香族ハロゲン化合物とアクリル酸等のアクリル酸化合物とを、パラジウム触媒および塩基の存在下に反応させる方法が知られている(例えば特許文献1参照。)

が、環境に負荷のかかる芳香族ハロゲン化合物を原料に用いており、ハロゲン化水素が反応の進行とともに副生し、しかも該ハロゲン化水素を塩基により中和する必要があるという点で、原料面から見ると、必ずしもアトムエコノミーが高い反応とは言えなかった。

【0004】

一方、よりアトムエコノミーが高い方法として、式(1)



(式中、Arは上記と同一の意味を表わす。)

で示される化合物を原料とし、アクリル酸化合物と反応させる方法があり、例えば(a)ルテニウム触媒やパラジウム触媒を用い、酸素の存在下に反応を実施する方法(例えば非特許文献1、2参照。)、(b)量論量以上のパラジウム錯体を用いる方法(例えば非特許文献3、4参照。)等が提案されている。

【0005】

しかしながら、(a)の方法は、酸素を使用するため、爆発限界以下の反応条件下で実施する必要があり、操作面、設備面で必ずしも有利とは言えず、また、(b)の方法は、原料面ではアトムエコノミーが高い方法ではあるものの、量論量以上のパラジウム錯体を

用いているため、コスト面で不利であり、また反応後のパラジウム錯体の後処理も煩雑で、さらに収率も低く、工業的という観点からは、必ずしも有利な製造方法とは言えなかった。

【0006】

また、インドール環を有する化合物については、インドール環を構成する窒素原子をベンゼンスルホニル基で保護した後、パラジウム触媒の存在下に、アクリル酸化合物と反応させる方法が知られている（例えば非特許文献5参照。）が、インドール環を構成する窒素原子をベンゼンスルホニル基で保護した化合物に限られた反応であり、しかも収率よく目的物を得るためには、例えば酢酸銀等の比較的高価な再酸化剤を過剰量用いる必要があった。

【0007】

【特許文献1】国際公開第01/92223号パンフレット

【非特許文献1】J. Am. Chem. Soc., 125, 1476 (2003)

【非特許文献2】J. Am. Chem. Soc., 123, 337 (2001)

【非特許文献3】J. Org. Chem., 46, 851 (1981)

【非特許文献4】Heterocycles, 22, 1493 (1984)

【非特許文献5】Synthesis, 236 (1984)

【発明の開示】

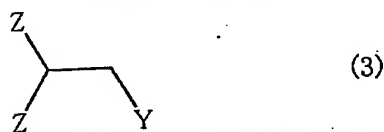
【発明が解決しようとする課題】

【0008】

このような状況のもと、本発明者らは、前記式(1)で示される化合物を原料として、前記芳香族不飽和化合物(4)を、よりアトムエコノミーが高く、工業的にもより有利に製造する方法を開発すべく、鋭意検討したところ、前記式(1)で示される化合物と、式(2)



(式中、Yは電子吸引性基を表わし、Zは低級アルコキシ基を表わす。)
で示される化合物または式(3)



(式中、YおよびZは上記と同一の意味を表わす。)
で示される化合物とを、塩酸等の酸や、オキシ塩化リン等の加水分解により酸を発生せしめる化合物の存在下に反応させることにより、良好な収率で、目的とする芳香族不飽和化合物(4)を製造することができることを見出し、本発明に至った。

【課題を解決するための手段】

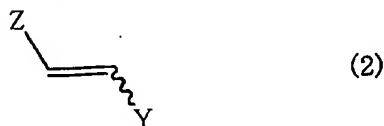
【0009】

すなわち本発明は、式(1)

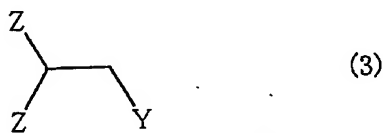


(式中、Arは置換されていてもよい芳香族基または置換されていてもよいヘテロ芳香族基を表わす。)

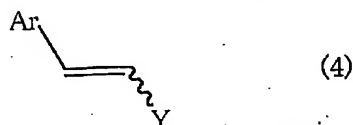
で示される化合物と、式(2)



(式中、Yは電子吸引性基を表わし、Zは低級アルコキシ基を表わす。)
で示される化合物または式(3)



(式中、YおよびZは上記と同一の意味を表わす。)
で示される化合物とを、酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物の存在下に反応させることを特徴とする式(4)



(式中、ArおよびYは上記と同一の意味を表わす。)
で示される芳香族不飽和化合物の製造方法を提案するものである。

【発明の効果】

【0010】

本発明によれば、環境に負荷がかかる芳香族ハロゲン化物を原料に用いることなく、また、中和の必要があるハロゲン化水素を副生することなく、高脂血症薬として有用なフルバスタチン等の医薬品等に誘導可能な芳香族不飽和化合物を製造できるため、よりアトムエコノミーが高い方法であり、また、高価で、後処理が煩雑な遷移金属を用いないため、工業的にもより有利な方法である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

式(1)



で示される化合物(以下、化合物(1)と略記する。)の式中、Arは置換されていてもよい芳香族基または置換されていてもよいヘテロ芳香族基を表わす。

【0012】

芳香族基としては、例えばフェニル基、ナフチル基、アンスリル基、フェナンスリル基、テトラヒドロナフチル基、9, 10-ジヒドロアンスリル基、アセナフテニル基等が挙げられ、ヘテロ芳香族基としては、例えばインドリル基、ベンゾフリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ジベンゾフリル基、ジベンゾチエニル基、2, 3-ジヒドロインドリル基、2, 3-ジヒドロベンゾフリル基等の芳香環の構成原子として、例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子を含んだ芳香族基が挙げられる。

【0013】

かかる芳香族基またはヘテロ芳香族基は、置換基で置換されていてもよく、置換基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等の炭素数1~4の低級アルキル基、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等の炭素数1~4の低級アルコキシ基、例えば水酸基、例えば保護基で保護された水酸基、例えばアミノ基、例えば保護基で保護されたアミノ基、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、例えばフェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基等のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基等が挙げられる。水酸基の保護基としては、例えばアセチル基等のアルカノイル基、例えばメトキシメチル基等のアルコキシアルキル基、例えばベンジル基等のアラルキル基、例えばメチレン基、ジメチルメチレン基等のアルキレン基等が挙げられ、かかる保護基で保護された水酸基としては、例えばア

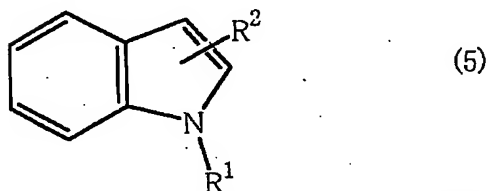
セチルオキシ基、メトキシメトキシ基、ベンジルオキシ基、メチレンジオキシ基、ジメチルメチレンジオキシ基等が挙げられる。また、アミノ基の保護基としては、例えば前記アルカノイル基、例えばベンジル基等のアラルキル基、例えばベンジルオキシメチル基等のアラルキルオキシアルキル基、例えばジメトキシメチル基等のジアルコキシアルキル基、例えばベンゼンスルホニル基、p-トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基等のスルホニル基等が挙げられ、かかる保護基で保護されたアミノ基としては、例えばアセチルアミノ基、ジベンジルアミノ基、ジベンジルオキシメチルアミノ基、ジメトキシメチルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、p-トルエンスルホニルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基等が挙げられる。

【0014】

かかる置換基で置換された芳香族基の場合、その置換基の数は特に制限されないが、反応速度の観点から、2個以上の置換基で置換された芳香族基が好ましく、3個以上の置換基で置換された芳香族基がより好ましい。また、置換基で置換されたヘテロ芳香族基の場合もその置換基の数は特に制限されないが、反応速度の観点から、1個以上の置換基で置換されたヘテロ芳香族基が好ましい。

【0015】

かかる化合物(1)のうち、ヘテロ芳香族基がインドリル基である化合物は、例えば高脂血症薬として有用なフルバスタチン等のインドール化合物(例えば特公平2-46031号公報、国際公開第01/92223号パンフレット等)の合成原料という点で重要であり、かかるヘテロ芳香族基がインドリル基である化合物としては、例えば式(5)



(式中、 R^1 はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、水素原子またはアルキル基を表わし、 R^2 はアルキル基を表わすか、またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表わす。)

で示される化合物が挙げられる。

【0016】

上記式(5)の式中、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基は、前記したものと同様のものが挙げられ、アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ヘキシル基等の炭素数1~6のアルキル基が挙げられる。

【0017】

かかる化合物(1)としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ジメトキシベンゼン、1,3,5-トリメトキシベンゼン、1,2,3-トリメトキシベンゼン、2,6-ジメトキシフェノール、2-メトキシアニリン、4-メトキシアニリン、2-メトキシアセトアニリド、4-メトキシアセトアニリド、2-アセチルアミノフェノール、4-アセチルアミノフェノール、カテコール、レゾルシノール、ヒドロキノン、4-tert-ブチルカテコール、カプサイシン、2-メチル-1H-インドール、2-メチル-1-メチル-1H-インドール、2-メチル-1-イソプロピル-1H-インドール、2-メチル-1-フェニル-1H-インドール、2-エチル-1H-インドール、2-エチル-1-メチル-1H-インドール、2-エチル-1-フェニル-1H-インドール、2-フェニル-1-フェニル-1H-インドール、2-フェニル-1-メチル-1H-インドール、2-フェニル-1-ブチル-1H-インドール、3-メチル-1H-インドール、3-メチル-1-メチル-1H-インドール、3-メチル-1-イソプロピル-1H-インドール、3-メチル-1-フェニル-1H-インドール、3-エチル-1H-インドール、3-エチル-1-メチル-1H-インドール、3-エチル-1-フェニル-1H-インドール、3-フェニル-

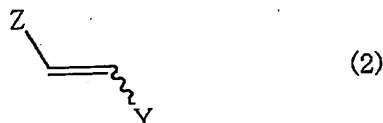
1H-インドール、3-フェニル-1-メチル-1H-インドール、3-フェニル-1-フェニル-1H-インドール、3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール等が挙げられる。

【0018】

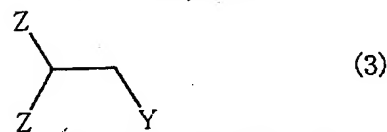
かかる化合物(1)は、市販されているものを用いてもよいし、公知の方法に準じて製造したものを用いてもよい。例えば芳香族基がインドリル基である化合物は、例えばTetrahedron Letters, 26, 2155 (1985)等の公知の方法に準じて製造することができる。

【0019】

式(2)



で示される化合物(以下、化合物(2)と略記する。)および式(3)



で示される化合物(以下、化合物(3)と略記する。)の式中、Yは電子吸引性基を表わし、Zは低級アルコキシ基を表わす。

【0020】

電子吸引性基としては、例えばアルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アシル基、シアノ基等が挙げられる。アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、n-ヘキシルオキシカルボニル基、n-オクチルオキシカルボニルオキシ基等の炭素数2~9のアルコキシカルボニル基が挙げられる。アリールオキシカルボニル基としては、例えばフェノキシカルボニル基等が挙げられ、アラルキルオキシカルボニル基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。アシル基としては、例えばアセチル基、プロピオニル基等の炭素数2~9の脂肪族アシル基、例えばベンゾイル基等の芳香族アシル基等が挙げられる。また、低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、n-ペンチルオキシ基、n-ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6のアルコキシ基が挙げられ、炭素数1~4のアルコキシ基が好ましい。

【0021】

かかる化合物(2)としては、例えば3-メトキシアクリル酸メチル、3-メトキシアクリル酸エチル、3-メトキシアクリル酸n-プロピル、3-メトキシアクリル酸イソプロピル、3-メトキシアクリル酸n-ブチル、3-メトキシアクリル酸イソブチル、3-メトキシアクリル酸sec-ブチル、3-メトキシアクリル酸tert-ブチル、3-メトキシアクリル酸フェニル、3-メトキシアクリル酸ベンジル、3-エトキシアクリル酸メチル、3-エトキシアクリル酸エチル、3-エトキシアクリル酸n-プロピル、3-エトキシアクリル酸イソプロピル、3-エトキシアクリル酸n-ブチル、3-エトキシアクリル酸イソブチル、3-エトキシアクリル酸sec-ブチル、3-エトキシアクリル酸tert-ブチル、3-エトキシアクリル酸フェニル、3-エトキシアクリル酸ベンジル、3-イソプロポキシアクリル酸メチル、3-イソプロポキシアクリル酸エチル、3-イソプロポキシアクリル酸n-プロピル、3-イソプロポキシアクリル酸イソプロピル、3-イソプロポキシアクリル酸n-ブチル、3-イソプロポキシアクリル酸イソブチル、3-イソプロポキシアクリル酸sec-ブチル、3-イソプロポキシアクリル酸tert-ブチル

チル、3-イソプロポキシアクリル酸フェニル、3-イソプロポキシアクリル酸ベンジル、3-n-ブトキシアクリル酸メチル、3-n-ブトキシアクリル酸エチル、3-n-ブトキシアクリル酸n-プロピル、3-n-ブトキシアクリル酸イソプロピル、3-n-ブトキシアクリル酸n-ブチル、3-n-ブトキシアクリル酸イソブチル、3-n-ブトキシアクリル酸sec-ブチル、3-n-ブトキシアクリル酸tert-ブチル、3-n-ブトキシアクリル酸フェニル、3-n-ブトキシアクリル酸ベンジル、3-tert-ブトキシアクリル酸メチル、3-tert-ブトキシアクリル酸エチル、3-tert-ブトキシアクリル酸n-プロピル、3-tert-ブトキシアクリル酸イソプロピル、3-tert-ブトキシアクリル酸n-ブチル、3-tert-ブトキシアクリル酸イソブチル、3-tert-ブトキシアクリル酸sec-ブチル、3-tert-ブトキシアクリル酸tert-ブチル、3-tert-ブトキシアクリル酸フェニル、3-tert-ブトキシアクリル酸ベンジル、3-メトキシアクリロニトリル、3-エトキシアクリロニトリル、3-イソプロポキシアクリロニトリル、3-n-ブトキシアクリロニトリル、3-tert-ブトキシアクリロニトリル、4-メトキシ-3-ブテン-2-オン、4-エトキシ-3-ブテン-2-オン、3-メトキシ-1-フェニルプロペノン等が挙げられる。

【0022】

なお、かかる化合物(2)には、トランス体とシス体が存在するが、本発明には、そのいずれか一方を用いてもよいし、両者の任意の混合物を用いてもよい。

【0023】

化合物(3)としては、例えば3,3-ジメトキシプロピオン酸メチル、3,3-ジメトキシプロピオン酸エチル、3,3-ジメトキシプロピオン酸n-プロピル、3,3-ジメトキシプロピオン酸イソプロピル、3,3-ジメトキシプロピオン酸n-ブチル、3,3-ジメトキシプロピオン酸イソブチル、3,3-ジメトキシプロピオン酸sec-ブチル、3,3-ジメトキシプロピオン酸tert-ブチル、3,3-ジメトキシプロピオン酸フェニル、3,3-ジメトキシプロピオン酸ベンジル、3,3-ジエトキシプロピオン酸メチル、3,3-ジエトキシプロピオン酸エチル、3,3-ジエトキシプロピオン酸n-プロピル、3,3-ジエトキシプロピオン酸イソプロピル、3,3-ジエトキシプロピオン酸n-ブチル、3,3-ジエトキシプロピオン酸イソブチル、3,3-ジエトキシプロピオン酸sec-ブチル、3,3-ジエトキシプロピオン酸tert-ブチル、3,3-ジエトキシプロピオン酸フェニル、3,3-ジエトキシプロピオン酸ベンジル、3,3-ジイソプロポキシプロピオン酸メチル、3,3-ジイソプロポキシプロピオン酸エチル、3,3-ジイソプロポキシプロピオン酸n-プロピル、3,3-ジイソプロポキシプロピオン酸イソプロピル、3,3-ジイソプロポキシプロピオン酸n-ブチル、3,3-ジイソプロポキシプロピオン酸イソブチル、3,3-ジイソプロポキシプロピオン酸sec-ブチル、3,3-ジイソプロポキシプロピオン酸tert-ブチル、3,3-ジイソプロポキシプロピオン酸フェニル、3,3-ジイソプロポキシプロピオン酸ベンジル、3,3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸メチル、3,3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸エチル、3,3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸n-プロピル、3,3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸イソプロピル、3,3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸n-ブチル、3,3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸イソブチル、3,3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸sec-ブチル、3,3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸tert-ブチル、3,3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸フェニル、3,3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸ベンジル、3,3-ジ(tert-ブトキシ)プロピオン酸メチル、3,3-ジ(tert-ブトキシ)プロピオン酸エチル、3,3-ジ(tert-ブトキシ)プロピオン酸n-プロピル、3,3-ジ(tert-ブトキシ)プロピオン酸イソプロピル、3,3-ジ(tert-ブトキシ)プロピオン酸n-ブチル、3,3-ジ(tert-ブトキシ)プロピオン酸sec-ブチル、3,3-ジ(tert-ブトキシ)プロピオン酸tert-ブチル、3,3-ジ(tert-ブトキシ)プロピオン酸フェニル、3,3-ジ(tert-ブトキシ)プロピオン酸ベンジル、3,3-ジメトキシプロピオニトリル、3,3-ジエトキシプロピ

オニトリル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオニトリル、3, 3-ジ(n-ブトキシ)プロピオニトリル、3, 3-ジ(tert-ブトキシ)プロピオニトリル、1, 1-ジメトキシ-3-ブタノン、1, 1-ジエトキシ-3-ブタノン、3, 3-ジメトキシ-1-フェニルプロパン-1-オン等が挙げられる。

【0024】

かかる化合物(2)や化合物(3)は、市販されているものを用いてもよいし、例えば特公昭61-45974号公報、特開昭58-26855号公報等公知の方法に準じて製造したものをを用いてもよい。

【0025】

化合物(2)または化合物(3)の使用量は、化合物(1)に対して、通常1~5モル倍、好ましくは1~3モル倍である。

【0026】

酸としては、例えば硫酸、例えば塩酸、臭化水素等のハロゲン化水素、例えば過塩素酸等の過ハロゲン酸、例えばメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホン酸、例えばトリフルオロ酢酸等のパーフルオロカルボン酸、例えば三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛、塩化スズ、四塩化チタン等のルイス酸、酸性イオン交換樹脂等が挙げられ、ハロゲン化水素が好ましい。なお、ルイス酸として、例えば三フッ化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体等のルイス酸の錯体を用いてもよい。

【0027】

加水分解により酸を発生せしめる化合物としては、例えばオキシ塩化リン、オキシ臭化リン等のオキシハロゲン化リン、例えば三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン等のハロゲン化リン、例えば塩化チオニル等のハロゲン化チオニル、たとえば塩化スルフリル等のハロゲン化スルフリル等が挙げられ、オキシハロゲン化リンが好ましい。

【0028】

酸の存在下に、化合物(1)と化合物(2)または化合物(3)を反応させてもよいし、加水分解により酸を発生せしめる化合物の存在下に、化合物(1)と化合物(2)または化合物(3)を反応させてもよい。また、酸および加水分解により酸を発生せしめる化合物の存在下に、化合物(1)と化合物(2)または化合物(3)を反応させてもよい。

【0029】

これらの混合順序は特に制限されず、例えば化合物(1)と化合物(2)または化合物(3)の混合物に、酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物を加えてもよいし、化合物(1)と酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物の混合物に化合物(2)または化合物(3)を加えてもよい。

【0030】

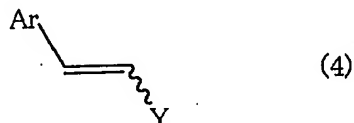
酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物の使用量は、化合物(1)に対して、通常0.001モル倍以上、好ましくは0.01モル倍以上であり、その上限は特になく、反応条件下で液体である場合には、溶媒を兼ねて過剰量用いてもよいが、あまり多いと後処理が煩雑になりやすく、経済的に不利になりやすいため、実用的には5モル倍以下、好ましくは3モル倍以下である。

【0031】

反応は、通常溶媒の存在下を実施され、溶媒としては、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒、例えばギ酸、酢酸等のカルボン酸系溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、例えばテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、例えば酢酸エチル等のエステル系溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、水等の単独または混合溶媒が挙げられ、カルボン酸系溶媒、ニトリル系溶媒が好ましく、カルボン酸系溶媒がより好ましく、なかでも酢酸が特に好ましい。かかる溶媒の使用量は特に制限されない。また、前述のとおり、反応条件下で、前記酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物が液体である場合には、かかる酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物を溶媒として使用してもよい。

【0032】

化合物(1)と化合物(2)または化合物(3)を、酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物の存在下に反応させることにより、目的とする式(4)



(式中、ArおよびYは上記と同一の意味を表わす。)
 で示される芳香族不飽和化合物(以下、芳香族不飽和化合物(4)と略記する。)が得られるが、かかる反応を、水の共存下を実施することにより、より収率よく芳香族不飽和化合物(4)を得ることができる。

【0033】

水の共存下で反応を実施する場合の水の使用量は、化合物(1)に対して、通常0.1モル倍以上であり、その上限は特にないが、実用的には50モル倍以下、好ましくは10モル倍以下である。

【0034】

反応温度は、通常-20~80℃である。

【0035】

反応終了後、例えば反応液と水を混合した後、濾過処理することにより、目的とする芳香族不飽和化合物(4)を取り出すことができる。場合によっては、反応液中に芳香族不飽和化合物(4)が結晶として析出していることがあるが、その場合には、反応液をそのまま濾過処理して芳香族不飽和化合物(4)を取り出してもよいし、反応液と水を混合した後、濾過処理し、取り出してもよい。また、例えば反応液に、水および水に不溶の有機溶媒を加え、抽出処理し、得られる有機層を濃縮処理することにより、芳香族不飽和化合物(4)を取り出すこともできる。取り出した芳香族不飽和化合物(4)は、例えば再結晶、カラムクロマトグラフィ等の通常の精製手段によりさらに精製してもよい。

【0036】

かくして得られる芳香族不飽和化合物(4)としては、例えば3-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アクリル酸メチル、3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)アクリル酸メチル、3-(3-ヒドロキシ-2,4-ジメトキシフェニル)アクリル酸メチル、3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリル酸メチル、3-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アクリル酸エチル、3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)アクリル酸エチル、3-(3-ヒドロキシ-2,4-ジメトキシフェニル)アクリル酸エチル、3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリル酸エチル、3-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アクリル酸n-プロピル、3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)アクリル酸n-プロピル、3-(3-ヒドロキシ-2,4-ジメトキシフェニル)アクリル酸n-プロピル、3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリル酸n-プロピル、3-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アクリル酸イソプロピル、3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)アクリル酸イソプロピル、3-(3-ヒドロキシ-2,4-ジメトキシフェニル)アクリル酸イソプロピル、3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリル酸イソプロピル、3-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アクリル酸n-ブチル、3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)アクリル酸n-ブチル、3-(3-ヒドロキシ-2,4-ジメトキシフェニル)アクリル酸n-ブチル、3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリル酸n-ブチル、3-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アクリル酸イソブチル、3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)アクリル酸イソブチル、3-(3-ヒドロキシ-2,4-ジメトキシフェニル)アクリル酸イソブチル、3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリル酸イソブチル、3-(2,4,6-トリメトキシフェニル)アクリル酸フェニル、3-(2,3,4-トリメトキシフェニル)アクリル酸フェニル、3-(3-ヒドロキシ-2,4-ジメトキシフェニル)アクリル酸フェニル、3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリル酸フェニル、3-(2,4,6-トリメトキシ

シフェニル) アクリル酸ベンジル、3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) アクリル酸ベンジル、3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) アクリル酸ベンジル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) アクリル酸ベンジル、3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) アクリロニトリル、3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) アクリロニトリル、3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) アクリロニトリル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) アクリロニトリル、4-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) -3-ブテン-2-オン、4-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) -3-ブテン-2-オン、4-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) -3-ブテン-2-オン、4-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) -3-ブテン-2-オン、3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) -1-フェニルプロペノン、3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) -1-フェニルプロペノン、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) -1-フェニルプロペノン、

【0037】

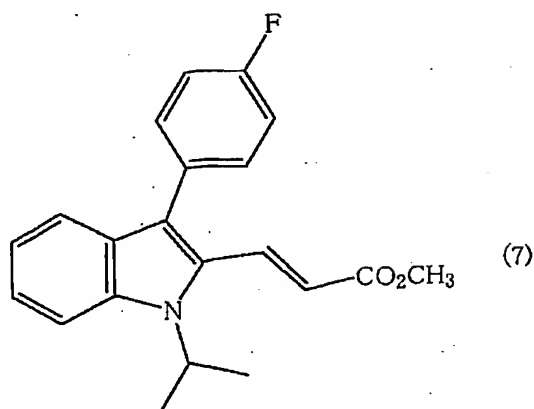
3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸メチル、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸エチル、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸n-プロピル、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸イソプロピル、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸tert-ブチル、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸フェニル、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸ベンジル、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリロニトリル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸メチル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸エチル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸n-プロピル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸イソプロピル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸n-ブチル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸イソブチル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸tert-ブチル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸フェニル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸ベンジル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリロニトリル、4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] -3-ブテン-2-オン、4-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) -3-ブテン-2-オン、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] -1-フェニルプロペノン、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) -1-フェニルプロペノン等が挙げられる。

【0038】

本反応においては、化合物(2)として、トランス体を用いても、またシス体を用いても、通常トランス体の芳香族不飽和化合物(4)か、トランス体が主成分であるトランス体の芳香族不飽和化合物(4)とシス体の芳香族不飽和化合物(4)の混合物が得られる。

【0039】

なお、かかる芳香族不飽和化合物(4)のうち、例えば下記式(7)



等のその分子内に3-(4-フルオロフェニル)インドリル基を有する化合物は、例えば国際公開第01/92223号パンフレット記載の方法に従い、高脂血症薬として有用なフルバスタチンへ変換することができる。

【実施例】

【0040】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されない。

【0041】

実施例1

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール1.01g、3-ジメトキシプロピオン酸メチル0.92g、90重量%酢酸水0.72mL(水4mmol含有)および氷酢酸6mLを混合した後、内温25℃で、オキシ塩化リン0.33gを滴下し、同温度で9時間攪拌、反応させた。反応終了後、反応液に、水16mLを滴下し、析出結晶を濾取した。濾取した結晶を、20体積%メタノール水で洗浄した後、乾燥処理し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メチルの黄色固体1.25gを得た。収率：93%。

【0042】

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 400MHz)

1.70 (6H, d, J=7Hz), 3.76 (3H, s), 4.95 (1H, m), 5.96 (1H, d, J=16Hz), 7.50 (1H, d, J=8Hz), 7.57 (1H, d, J=8Hz), 7.08~7.40 (6H, m), 7.82 (1H, d, J=16Hz)

【0043】

実施例2

1-メチル-2-フェニル-1H-インドール1.04g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル0.64g、水94.5mgおよび氷酢酸6mLを混合し、内温25℃で、オキシ塩化リン124mg加え、同温度で17時間攪拌、反応させた。反応終了後、反応液に、水3.0mLを滴下した後、酢酸エチル50mLを加えて抽出処理し、得られた有機層を濃縮処理した。得られた濃縮残渣をフラッシュクロマトグラフィにより精製処理し、trans-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)アクリル酸メチルの黄色固体1.11gを得た。収率：76%。

【0044】

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 400MHz)

3.64 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.46 (1H, d, J=16Hz), 7.29~7.55 (9H, m), 7.72 (1H, d, J=16Hz)

【0045】

実施例3

1, 3, 5-トリメトキシベンゼン1.68g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル2.32g、水0.18gおよび氷酢酸6mLを混合し、内温25℃で、オキシ塩化リン164mgを加え、同温度で3時間攪拌、反応させた。反応終了後、反応液に水3.6mLを滴下し、析出結晶を濾取した。濾取した結晶を、20体積%メタノール水で洗浄した後、乾燥処理し、trans-3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)アクリル酸メチルの白色固体2.28gを得た。収率: 91%。

【0046】

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 400MHz)

3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.87 (6H, s), 6.12 (2H, s), 6.76 (1H, d, J=16Hz), 8.08 (1H, d, J=16Hz)

【0047】

実施例4

1, 3, 5-トリメトキシベンゼン1.7g、3, 3-ジメトキシプロピオン酸メチル1.68gおよび氷酢酸12mLを混合し、内温25℃で、35重量%塩酸313mgを加え、同温度で1時間攪拌、反応させた。反応終了後、反応液に水36mLを滴下し、析出結晶を濾取した。濾取した結晶を、20体積%メタノール水で洗浄処理した後、乾燥処理し、trans-3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)アクリル酸メチルの白色固体2.46gを得た。収率: 98%。

【0048】

実施例5

1, 2, 3-トリメトキシベンゼン1.68g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル1.34gおよび氷酢酸6mLを混合し、内温25℃で、35重量%塩酸313mgを加え、同温度で16時間攪拌、反応させた。反応終了後、反応液に水30mLおよび酢酸エチル50mLを加え、抽出処理した。得られた有機層を水洗浄した後、濃縮処理し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開液: n-ヘプタン/酢酸エチル=6/1から5/1) により精製処理し、trans-3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)アクリル酸メチルの白色固体0.63gを得た。また、原料1, 2, 3-トリメトキシベンゼン0.92gを回収した。転化した1, 2, 3-トリメトキシベンゼンに対する3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)アクリル酸メチルの収率は、55%であった。

【0049】

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 400MHz)

3.80 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.42 (1H, d, J=16Hz), 6.69 (1H, d, J=9Hz), 7.26 (1H, d, J=9Hz), 7.88 (1H, d, J=16Hz)

【0050】

実施例6

実施例5において、1, 2, 3-トリメトキシベンゼン1.68gに代えて、2, 6-ジメトキシフェノール1.54gを用いた以外は実施例5と同様に実施して、trans-3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル)アクリル酸メチルの白色固体0.76gを得た。収率: 32%。

【0051】

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 400MHz)

3.80 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.58 (1H, s), 6.45 (1H, d, J=16Hz), 6.67 (1H, d, J=9Hz), 7.07 (1H, d, J=9Hz), 7.87 (1H, d, J=16Hz)

【0052】

実施例7

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール0.63gをジクロロメタン3mLに溶解させた溶液に、内温0~10℃で、オキシ塩化リン0.77g

を滴下し、次いで、trans-3-メトキシアクリロニトリル0.92gを滴下した。その後、室温で終夜攪拌、反応させ、さらに還流温度で、6時間反応させた。反応終了後、反応液を、5重量%炭酸水素ナトリウム水100mLに加え、酢酸エチルで3回抽出処理した。得られた有機層を合一し、水洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥処理した。硫酸マグネシウムを濾別し、得られた濾液を濃縮処理し、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリロニトリル(トランス体とシス体の混合物)を含む濃縮残渣を得た。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(展開液:n-ヘプタン/酢酸エチル=10/1から5/1)で精製処理し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリロニトリルの黄色固体0.34gを得た。収率:45%。

【0053】

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 400MHz)

1.70 (6H, d, J=7Hz), 4.85 (1H, m), 5.35 (1H, d, J=16Hz), 7.09~7.46 (7H, m), 7.55 (1H, d, J=8Hz), 7.48 (1H, d, J=16Hz)

【0054】

実施例8

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール0.62g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル0.57g、水46mgおよび氷酢酸6.4mLを混合した後、内温25℃で、オキシ塩化リン66mgを滴下し、同温度で21時間攪拌、反応させた。反応終了後、実施例1と同様に後処理し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メチルの黄色固体0.65gを得た。収率:79%。

【0055】

実施例9

実施例8において、オキシ塩化リンの使用量を、164mgとし、反応時間を9時間とした以外は実施例8と同様に実施し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メチルの黄色固体0.79gを得た。収率:96%。

【0056】

実施例10~13

実施例8において、オキシ塩化リンに代えて、表1に示した酸を用い、氷酢酸の使用量を6mLとし、表1に示した反応条件で実施した以外は実施例8と同様に実施して、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メチルの黄色固体を得た。結果を表1に示した。

【0057】

【表1】

実施例	酸 (mg)	水	反応時間	収率
10	99重量%硫酸 (156)	46mg	15Hr	59%
11	35重量%塩酸 (166)	108mg (塩酸中の水)	15Hr	94%
12	p-トルエンスルホン酸・一水和物 (302)	56mg (結晶水 10mg含む)	15Hr	74%
13	47重量%臭化水素酸水(274)	145mg (臭化水素酸水中の水)	5Hr	90%

【0058】

実施例14

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール0.31g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル0.28g、水36mgおよびアセトニトリル6mLを混合した後、内温25℃で、オキシ塩化リン164mgを滴下し、同温度で22時間攪拌、反応させた。反応終了後、実施例1と同様に後処理し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メチルの黄色固体0.21gを得た。収率:51%。

【0059】

実施例15

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール2.53g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル2.32g、水0.3gおよびアセトニトリル15mLを混合した後、内温25℃で、オキシ塩化リン2.51gを滴下し、同温度で19時間攪拌、反応させた。反応終了後、実施例1と同様に後処理し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メチルの黄色固体2.17gを得た。収率:65%。

【0060】

実施例16~18

実施例14において、オキシ塩化リンおよび水の使用量を表2に示す量とし、反応時間を18時間とした以外は実施例14と同様に実施して、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メチルの黄色固体を得た。結果を表2に示した。

【0061】

【表2】

実施例	オキシ塩化リン使用量(mg)	水使用量(mg)	収率
16	242	44	56%
17	398	44	75%
18	348	0	32%

【0062】

実施例19~20

実施例14において、オキシ塩化リンに代えて、表3に示した酸を用い、反応時間を19時間とした以外は実施例14と同様に実施して、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メチルの黄色固体を得た。結果を表3に示した。

【0063】

【表3】

実施例	酸(mg)	収率
19	三フッ化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体(348)	27%
20	99重量%硫酸(119)	39%

【0064】

実施例21

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール1.27g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル1.16gおよび氷酢酸12mLを混合した後、内温25℃で、30重量%臭化水素/酢酸溶液797mgを滴下し、同温度で5時間攪拌、反応させた。反応終了後、実施例1と同様に後処理し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メチルの黄色固体0.15gを得た。収率:8%。

【0065】

実施例22

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール1.27g、1

、1-ジメトキシ-3-ブタノン1.32gおよびギ酸6mLを混合した後、室温で30重量%臭化水素/酢酸溶液0.78gを加え、同温度で約19時間攪拌、反応させた。反応終了後、酢酸エチル50mLおよび水20mLを加え、抽出処理し、得られた有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥処理した。硫酸マグネシウムを濾別した後、得られ濾液を濃縮処理し、trans-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]-3-ブテン-2-オンを含む濃縮残渣を得た。該濃縮残渣をシリカゲルクロマトグラフィ(展開液:n-ヘプタン/酢酸エチル=4/1)で精製処理し、trans-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]-3-ブテン-2-オンの黄色固体0.72gを得た。収率:52%。また、原料である3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール0.18gをあわせて回収した。

【0066】

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, CDCl_3 , 400MHz)

1.71 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.23 (3H, s), 4.94 (1H, m), 6.29 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.09~7.40 (6H, m), 7.49 (1H, $J=8\text{Hz}$), 7.51 (1H, $J=8\text{Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=16\text{Hz}$)

【0067】

実施例23

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール1.27g、1-ジメトキシ-3-ブタノン1.32gおよび酢酸6mLを混合した後、室温で35重量%塩酸26.0mgを加え、同温度で約18時間攪拌、反応させた。反応終了後、反応液2滴をサンプリングした。サンプリング液を減圧条件下で濃縮処理し、得られた濃縮残渣を重クロロホルムに溶解させ、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルを測定したところ、前記濃縮残渣中には、trans-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]-3-ブテン-2-オンと原料の3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドールが含まれており、その含有比(trans-4-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]-3-ブテン-2-オン/3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール(NMR積分値から算出))は1/2.7であることがわかった。

【0068】

実施例24

1-メチル-2-フェニル-1H-インドール2.07g、1,1-ジメトキシ-3-ブタノン1.32gおよび酢酸12mLを混合した後、室温で35重量%塩酸313mgを加え、同温度で約14時間攪拌、反応させた。なお攪拌、反応開始から約10分経過した時点で、青色固体が析出し、攪拌が困難となったため、酢酸8mLを加えた。反応終了後、水60mLを滴下し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を10体積%メタノール/水で洗浄処理後、乾燥処理し、trans-4-[1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル]-3-ブテン-2-オンの青緑色固体2.44gを得た。収率:89%。

【0069】

$^1\text{H-NMR}$ (δ /ppm, CDCl_3 , 400MHz)

2.24 (3H, s), 3.65 (3H, s), 6.83 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 7.30~7.43 (5H, m), 7.52~7.59 (4H, m), 8.02 (1H, $J=8\text{Hz}$)

【書類名】要約書

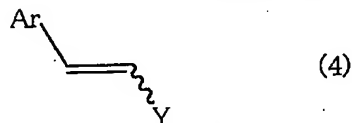
【要約】

【課題】式(1)



(式中、Arは置換されていてもよい芳香族基または置換されていてもよいヘテロ芳香族基を表わす。)

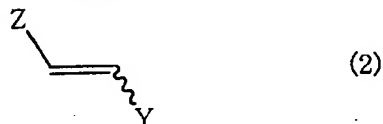
で示される化合物を原料として、式(4)



(式中、Arは上記と同一の意味を表わし、Yは電子吸引性基を表わす。)

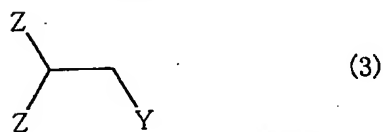
で示される芳香族不飽和化合物を、よりアトムエコノミーが高く、工業的にもより有利に製造する方法を提供すること。

【解決手段】式(1)で示される化合物と、式(2)



(式中、Yは上記と同一の意味を表わし、Zは低級アルコキシ基を表わす。)

で示される化合物または式(3)



(式中、YおよびZは上記と同一の意味を表わす。)

で示される化合物とを、酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物の存在下に反応させることを特徴とする前記式(4)で示される芳香族不飽和化合物の製造方法。

【選択図】なし

特願 2 0 0 3 - 3 8 4 5 6 6

ページ: 1/E

【書類名】 出願人名義変更届 (一般承継)
【整理番号】 S10619JP01
【提出日】 平成16年 7月22日
【あて先】 特許庁長官殿
【事件の表示】
【出願番号】 特願2003-384566
【承継人】
【識別番号】 000002093
【氏名又は名称】 住友化学工業株式会社
【代表者】 米倉 弘昌
【提出物件の目録】
【物件名】 承継人であることを証明する書面 1
【援用の表示】 平成16年7月22日付けで提出の特願2003-292498
の出願人名義変更届に添付のものを援用する。

出証特 2 0 0 4 - 3 0 7 4 2 7 7

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-384566
受付番号	50401233717
書類名	出願人名義変更届(一般承継)
担当官	小野木 義雄 1616
作成日	平成16年 8月30日

<認定情報・付加情報>

【承継人】

申請人

【識別番号】

000002093

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号

【氏名又は名称】

住友化学工業株式会社

特願 2003-384566

出願人履歴情報

識別番号

[592120519]

1. 変更年月日

1992年 6月 4日

[変更理由]

新規登録

住所

大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号

氏名

住化ファインケム株式会社

特願 2003-384566

出願人履歴情報

識別番号

[000002093]

1. 変更年月日

1990年 8月28日

[変更理由]

新規登録

住所

大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号

氏名

住友化学工業株式会社

21.09.2004

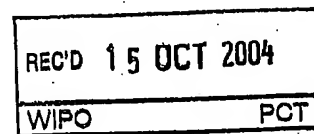
日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 8月27日
Date of Application:

出願番号 特願2003-209042
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-209042]



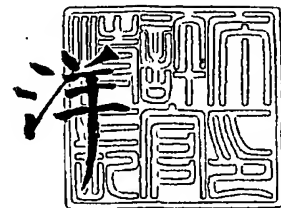
出願人 住友化学工業株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 8月30日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願
【整理番号】 JA03051
【提出日】 平成15年 8月27日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07C 67/00
C07C253/00
【発明者】
【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ
ム株式会社 総合研究所内
【氏名】 王 維奇
【発明者】
【住所又は居所】 大阪市西淀川区歌島3丁目1番21号 住化ファインケ
ム株式会社 総合研究所内
【氏名】 池本 哲哉
【特許出願人】
【識別番号】 592120519
【氏名又は名称】 住化ファインケム株式会社
【代理人】
【識別番号】 100093285
【弁理士】
【氏名又は名称】 久保山 隆
【電話番号】 06-6220-3405
【選任した代理人】
【識別番号】 100113000
【弁理士】
【氏名又は名称】 中山 亨
【電話番号】 06-6220-3405

【選任した代理人】

【識別番号】

100119471

【弁理士】

【氏名又は名称】 榎本 雅之

【電話番号】 06-6220-3405

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 141624

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0307509

【フロップの要否】 要

【書類名】

明細書

【発明の名称】

芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリルの製

造方法

【特許請求の範囲】

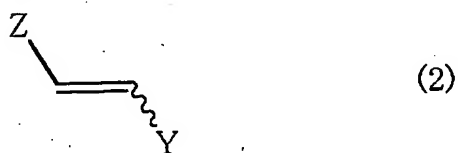
【請求項 1】

式 (1)



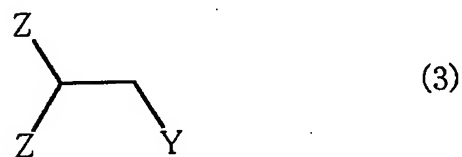
(式中、Ar は置換されていてもよい芳香族基または置換されていてもよいヘテロ芳香族基を表わす。)

で示される化合物と、式 (2)



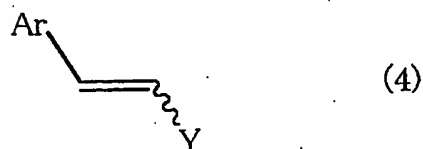
(式中、Y はアルコキシカルボニル基、アリアルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基またはシアノ基を表わし、Z は低級アルコキシ基を表わす。)

で示される化合物または式 (3)



(式中、Y および Z は上記と同一の意味を表わす。)

で示される化合物とを、酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物の存在下に反応させることを特徴とする式 (4)



(式中、Ar および Y は上記と同一の意味を表わす。)

で示される芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリルの製造方法。

【請求項 2】

水の共存下に反応を実施する請求項 1 に記載の芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリルの製造方法。

【請求項 3】

酸がハロゲン化水素である請求項 1 に記載の芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリルの製造方法。

【請求項 4】

加水分解により酸を発生せしめる化合物が、オキシハロゲン化リン、ハロゲン化リン、ハロゲン化チオニルまたはハロゲン化スルフリルである請求項 1 に記載の芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリルの製造方法。

【請求項 5】

酢酸溶媒中で反応を実施する請求項 1 に記載の芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリルの製造方法。

【請求項 6】

置換されていてもよい芳香族基または置換されていてもよいヘテロ芳香族基が、低級アルキル基、低級アルコキシル基、水酸基、保護基で保護された水酸基、アミノ基、保護基で保護されたアミノ基、ハロゲン原子およびハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基からなる群から選ばれる少なくとも一つの基で置換されていてもよい芳香族基またはヘテロ芳香族基である請求項 1 に記載の芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリルの製造方法。

【請求項 7】

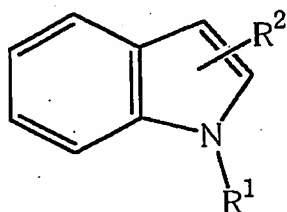
芳香族基がフェニル基である請求項 1 に記載の芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリルの製造方法。

【請求項 8】

ヘテロ芳香族基がインドリル基である請求項 1 に記載の芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリルの製造方法。

【請求項 9】

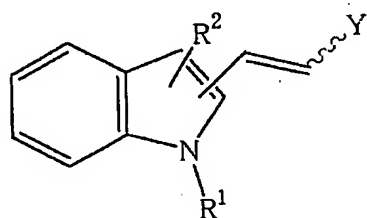
式 (1) で示される化合物が、式 (5)



(5)

(式中、 R^1 はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、水素原子またはアルキル基を表わし、 R^2 はアルキル基を表わすか、またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表わす。)

で示される化合物であり、式(4)で示される芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリルが、式(6)



(6)

(式中、 R^1 および R^2 は上記と同一の意味を表わす。)

で示される芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリルである請求項1に記載の芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリルの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

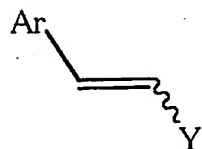
【発明の属する技術分野】

本発明は、芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリルの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

式(4)

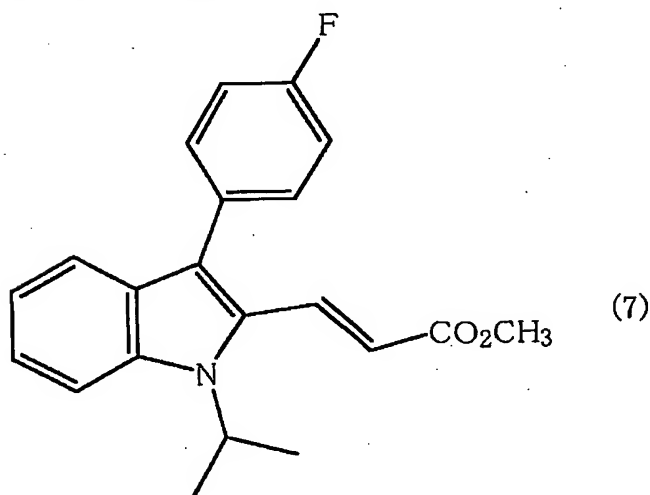


(4)

(式中、 Ar は置換されていてもよい芳香族基または置換されていてもよいヘテロ芳香族基を表わし、 Y はアルコキシカルボニル基、アリアルコキシカルボニル

基、アラルキルオキシカルボニル基またはシアノ基を表わす。)

で示される芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリル (以下、エステルまたはニトリル (4) と略記する。) は、例えば医農薬の合成中間体等として有用である。例えば下記式 (7)



で示される化合物は、高脂血症薬として有用なフルバスタチンの合成中間体として知られている (例えば特許文献 1 参照。)

【0003】

かかるエステルまたはニトリル (4) の製造方法としては、例えば対応する芳香族ハロゲン化物とアクリル酸等のアクリル酸化合物とを、パラジウム触媒および塩基の存在下に反応させる方法が知られている (例えば特許文献 1 参照。) が、環境に負荷のかかる芳香族ハロゲン化物を原料に用いており、ハロゲン化水素が反応の進行とともに副生し、しかも該ハロゲン化水素を塩基により中和する必要があるという点で、原料面から見ると、必ずしもアトムエコノミーが高い反応とは言えなかった。

【0004】

一方、よりアトムエコノミーが高い方法として、式 (1)



(式中、Ar は上記と同一の意味を表わす。)

で示される化合物を原料とし、アクリル酸化合物と反応させる方法があり、例えば (a) ルテニウム触媒やパラジウム触媒を用い、酸素の存在下に反応を実施す

る方法（例えば非特許文献1、2参照。）、（b）量論量以上のパラジウム錯体を用いる方法（例えば非特許文献3、4参照。）等が提案されている。

【0005】

しかしながら、（a）の方法は、酸素を使用するため、爆発限界以下の反応条件下で実施する必要がある、操作面、設備面で必ずしも有利とは言えず、また、（b）の方法は、原料面ではアトムエコノミーが高い方法ではあるものの、量論量以上のパラジウム錯体を用いているため、コスト面で不利であり、また反応後のパラジウム錯体の後処理も煩雑で、さらに収率も低く、工業的という観点からは、必ずしも有利な製造方法とは言えなかった。

【0006】

また、インドール環を有する化合物については、インドール環を構成する窒素原子をベンゼンスルホニル基で保護した後、パラジウム触媒の存在下に、アクリル酸化合物と反応させる方法が知られている（例えば非特許文献5参照。）が、インドール環を構成する窒素原子をベンゼンスルホニル基で保護した化合物に限られた反応であり、しかも収率よく目的物を得るためには、例えば酢酸銀等の比較的高価な再酸化剤を過剰量用いる必要があった。

【0007】

【特許文献1】

国際公開第01/92223号パンフレット

【非特許文献1】

J. Am. Chem. Soc., 125, 1476 (2003)

【非特許文献2】

J. Am. Chem. Soc., 123, 337 (2001)

【非特許文献3】

J. Org. Chem., 46, 851 (1981)

【非特許文献4】

Heterocycles, 22, 1493 (1984)

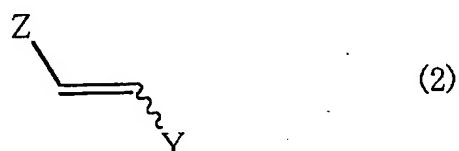
【非特許文献5】

Synthesis, 236 (1984)

【0008】

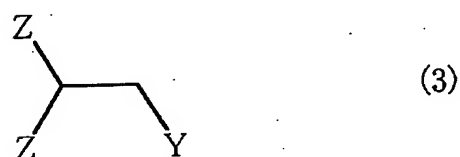
【発明が解決しようとする課題】

このような状況のもと、本発明者らは、前記式(1)で示される化合物を原料として、前記エステルまたはニトリル(4)を、よりアトムエコノミーが高く、工業的にもより有利に製造する方法を開発すべく、鋭意検討したところ、前記式(1)で示される化合物と、式(2)



(式中、Yはアルコキシカルボニル基、アリアルオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基またはシアノ基を表わし、Zは低級アルコキシ基を表わす。)

で示される化合物または式(3)



(式中、YおよびZは上記と同一の意味を表わす。)

で示される化合物とを、塩酸等の酸や、オキシ塩化リン等の加水分解により酸を発生せしめる化合物の存在下に反応させることにより、良好な収率で、目的とするエステルまたはニトリル(4)を製造することができることを見出し、本発明に至った。

【0009】

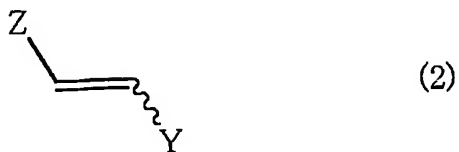
【課題を解決するための手段】

すなわち本発明は、式(1)



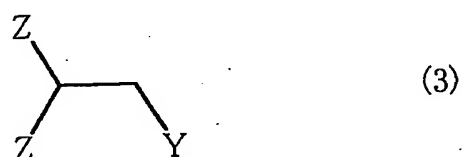
(式中、Arは置換されていてもよい芳香族基または置換されていてもよいヘテロ芳香族基を表わす。)

で示される化合物と、式(2)



(式中、Yはアルコキシカルボニル基、アリーロキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基またはシアノ基を表わし、Zは低級アルコキシ基を表わす。)

で示される化合物または式 (3)



(式中、YおよびZは上記と同一の意味を表わす。)

で示される化合物とを、酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物の存在下に反応させることを特徴とする式 (4)



(式中、ArおよびYは上記と同一の意味を表わす。)

で示される芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリルの製造方法を提案するものである。

【0010】

【発明の実施の形態】

式 (1)



で示される化合物 (以下、化合物 (1) と略記する。) の式中、Arは置換されていてもよい芳香族基または置換されていてもよいヘテロ芳香族基を表わす。

【0011】

芳香族基としては、例えばフェニル基、ナフチル基、アンスリル基、フェナスリル基、テトラヒドロナフチル基、9, 10-ジヒドロアンスリル基、アセナフテニル基等が挙げられ、ヘテロ芳香族基としては、例えばインドリル基、ベン

ゾフリル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、ジベンゾフリル基、ジベンゾチエニル基、2, 3-ジヒドロインドリル基、2, 3-ジヒドロベンゾフリル基等の芳香環の構成原子として、例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子等のヘテロ原子を含んだ芳香族基が挙げられる。

【0012】

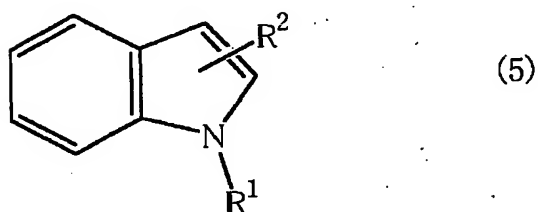
かかる芳香族基またはヘテロ芳香族基は、置換基で置換されていてもよく、置換基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等の炭素数1~4の低級アルキル基、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基等の炭素数1~4の低級アルコキシ基、例えば水酸基、例えば保護基で保護された水酸基、例えばアミノ基、例えば保護基で保護されたアミノ基、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、例えばフェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基等のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基等が挙げられる。水酸基の保護基としては、例えばアセチル基等のアルカノイル基、例えばメトキシメチル基等のアルコキシアルキル基、例えばベンジル基等のアラルキル基、例えばメチレン基、ジメチルメチレン基等のアルキレン基等が挙げられ、かかる保護基で保護された水酸基としては、例えばアセチルオキシ基、メトキシメトキシ基、ベンジルオキシ基、メチレンジオキシ基、ジメチルメチレンジオキシ基等が挙げられる。また、アミノ基の保護基としては、例えば前記アルカノイル基、例えばベンジル基等のアラルキル基、例えばベンジルオキシメチル基等のアラルキルオキシアルキル基、例えばジメトキシメチル基等のジアルコキシアルキル基、例えばベンゼンスルホニル基、*p*-トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基等のスルホニル基等が挙げられ、かかる保護基で保護されたアミノ基としては、例えばアセチルアミノ基、ジベンジルアミノ基、ジベンジルオキシメチルアミノ基、ジメトキシメチルアミノ基、ベンゼンスルホニルアミノ基、*p*-トルエンスルホニルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基等が挙げられる。

【0013】

かかる置換基で置換された芳香族基の場合、その置換基の数は特に制限されないが、反応速度の観点から、2個以上の置換基で置換された芳香族基が好ましく、3個以上の置換基で置換された芳香族基がより好ましい。また、置換基で置換されたヘテロ芳香族基の場合もその置換基の数は特に制限されないが、反応速度の観点から、1個以上の置換基で置換されたヘテロ芳香族基が好ましい。

【0014】

かかる化合物(1)のうち、ヘテロ芳香族基がインドリル基である化合物は、例えば高脂血症薬として有用なフルバスタチン等のインドール化合物(例えば特公平2-46031号公報、国際公開第01/92223号パンフレット等)の合成原料という点で重要であり、かかるヘテロ芳香族基がインドリル基である化合物としては、例えば式(5)



(式中、R¹はハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基、水素原子またはアルキル基を表わし、R²はアルキル基を表わすか、またはハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基を表わす。)

で示される化合物が挙げられる。

【0015】

上記式(5)の式中、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル基は、前記したものと同様のものが挙げられ、アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ヘキシル基等の炭素数1~6のアルキル基が挙げられる。

【0016】

かかる化合物(1)としては、例えばベンゼン、ナフタレン、ジメトキシベンゼン、1,3,5-トリメトキシベンゼン、1,2,3-トリメトキシベンゼン

、2, 6-ジメトキシフェノール、2-メトキシアニリン、4-メトキシアニリン、2-メトキシアセトアニリド、4-メトキシアセトアニリド、2-アセチルアミノフェノール、4-アセチルアミノフェノール、カテコール、レゾルシノール、ヒドロキノン、4-tert-ブチルカテコール、カブサイシン、

【0017】

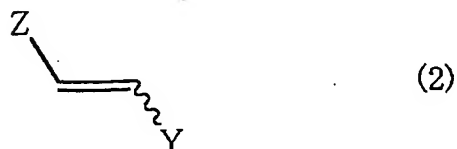
2-メチル-1H-インドール、2-メチル-1-メチル-1H-インドール、2-メチル-1-イソプロピル-1H-インドール、2-メチル-1-フェニル-1H-インドール、2-エチル-1H-インドール、2-エチル-1-メチル-1H-インドール、2-エチル-1-フェニル-1H-インドール、2-フェニル-1H-インドール、2-フェニル-1-メチル-1H-インドール、2-フェニル-1-フェニル-1H-インドール、3-メチル-1H-インドール、3-メチル-1-メチル-1H-インドール、3-メチル-1-イソプロピル-1H-インドール、3-メチル-1-フェニル-1H-インドール、3-エチル-1H-インドール、3-エチル-1-メチル-1H-インドール、3-エチル-1-フェニル-1H-インドール、3-フェニル-1H-インドール、3-フェニル-1-メチル-1H-インドール、3-フェニル-1-フェニル-1H-インドール、3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール等が挙げられる。

【0018】

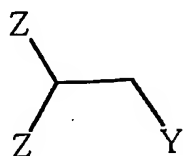
かかる化合物(1)は、市販されているものを用いてもよいし、公知の方法に準じて製造したものを用いてもよい。例えば芳香族基がインドリル基である化合物は、例えばTetrahedron Letters, 26, 2155 (1985)等の公知の方法に準じて製造することができる。

【0019】

式(2)



で示される化合物(以下、化合物(2)と略記する。)および式(3)



(3)

で示される化合物（以下、化合物（3）と略記する。）の式中、Yはアルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基またはシアノ基を表わし、Zは低級アルコキシ基を表わす。

【0020】

アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、*n*-ヘキシルオキシカルボニル基、*n*-オクチルオキシカルボニルオキシ基等の炭素数2～9のアルコキシカルボニル基が挙げられる。アリールオキシカルボニル基としては、例えばフェノキシカルボニル基等が挙げられ、アラルキルオキシカルボニル基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基等が挙げられる。低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられ、炭素数1～4のアルコキシ基が好ましい。

【0021】

かかる化合物（2）としては、例えば3-メトキシアクリル酸メチル、3-メトキシアクリル酸エチル、3-メトキシアクリル酸*n*-プロピル、3-メトキシアクリル酸イソプロピル、3-メトキシアクリル酸*n*-ブチル、3-メトキシアクリル酸イソブチル、3-メトキシアクリル酸*sec*-ブチル、3-メトキシアクリル酸*tert*-ブチル、3-メトキシアクリル酸フェニル、3-メトキシアクリル酸ベンジル、3-エトキシアクリル酸メチル、3-エトキシアクリル酸エチル、3-エトキシアクリル酸*n*-プロピル、3-エトキシアクリル酸イソプロピル、3-エトキシアクリル酸*n*-ブチル、3-エトキシアクリル酸イソブチル、3-エトキシアクリル酸*sec*-ブチル、3-エトキシアクリル酸*tert*-

ブチル、3-エトキシアクリル酸フェニル、3-エトキシアクリル酸ベンジル、
3-イソプロポキシアクリル酸メチル、3-イソプロポキシアクリル酸エチル、
3-イソプロポキシアクリル酸n-プロピル、3-イソプロポキシアクリル酸イ
ソプロピル、3-イソプロポキシアクリル酸n-ブチル、3-イソプロポキシア
クリル酸イソブチル、3-イソプロポキシアクリル酸sec-ブチル、3-イソ
プロポキシアクリル酸tert-ブチル、3-イソプロポキシアクリル酸フェニ
ル、3-イソプロポキシアクリル酸ベンジル、

【0022】

3-n-ブトキシアクリル酸メチル、3-n-ブトキシアクリル酸エチル、3-
n-ブトキシアクリル酸n-プロピル、3-n-ブトキシアクリル酸イソプロピ
ル、3-n-ブトキシアクリル酸n-ブチル、3-n-ブトキシアクリル酸イソ
ブチル、3-n-ブトキシアクリル酸sec-ブチル、3-n-ブトキシアクリ
ル酸tert-ブチル、3-n-ブトキシアクリル酸フェニル、3-n-ブトキ
シアクリル酸ベンジル、3-tert-ブトキシアクリル酸メチル、3-ter
t-ブトキシアクリル酸エチル、3-tert-ブトキシアクリル酸n-プロピ
ル、3-tert-ブトキシアクリル酸イソプロピル、3-tert-ブトキシ
アクリル酸n-ブチル、3-tert-ブトキシアクリル酸イソブチル、3-t
ert-ブトキシアクリル酸sec-ブチル、3-tert-ブトキシアクリル
酸tert-ブチル、3-tert-ブトキシアクリル酸フェニル、3-ter
t-ブトキシアクリル酸ベンジル、3-メトキシアクリロニトリル、3-エトキ
シアクリロニトリル、3-イソプロポキシアクリロニトリル、3-n-ブトキシ
アクリロニトリル、3-tert-ブトキシアクリロニトリル等が挙げられる。

【0023】

なお、かかる化合物(2)には、トランス体とシス体が存在するが、本発明に
は、そのいずれか一方を用いてもよいし、両者の任意の混合物を用いてもよい。

【0024】

化合物(3)としては、例えば3,3-ジメトキシプロピオン酸メチル、3,
3-ジメトキシプロピオン酸エチル、3,3-ジメトキシプロピオン酸n-プロ
ピル、3,3-ジメトキシプロピオン酸イソプロピル、3,3-ジメトキシプロ

ピオン酸n-ブチル、3, 3-ジメトキシプロピオン酸イソブチル、3, 3-ジメトキシプロピオン酸sec-ブチル、3, 3-ジメトキシプロピオン酸tert-ブチル、3, 3-ジメトキシプロピオン酸フェニル、3, 3-ジメトキシプロピオン酸ベンジル、3, 3-ジエトキシプロピオン酸メチル、3, 3-ジエトキシプロピオン酸エチル、3, 3-ジエトキシプロピオン酸n-プロピル、3, 3-ジエトキシプロピオン酸イソプロピル、3, 3-ジエトキシプロピオン酸n-ブチル、3, 3-ジエトキシプロピオン酸イソブチル、3, 3-ジエトキシプロピオン酸sec-ブチル、3, 3-ジエトキシプロピオン酸tert-ブチル、3, 3-ジエトキシプロピオン酸フェニル、3, 3-ジエトキシプロピオン酸ベンジル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオン酸メチル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオン酸エチル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオン酸n-プロピル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオン酸イソプロピル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオン酸n-ブチル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオン酸イソブチル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオン酸sec-ブチル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオン酸tert-ブチル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオン酸フェニル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオン酸ベンジル、3, 3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸メチル、

【0025】

3, 3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸エチル、3, 3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸n-プロピル、3, 3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸イソプロピル、3, 3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸n-ブチル、3, 3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸イソブチル、3, 3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸sec-ブチル、3, 3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸tert-ブチル、3, 3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸フェニル、3, 3-ジ(n-ブトキシ)プロピオン酸ベンジル、3, 3-ジ(tert-ブトキシ)プロピオン酸メチル、3, 3-ジ(tert-ブトキシ)プロピオン酸エチル、3, 3-ジ(tert-ブトキシ)プロピオン酸n-プロピル、3, 3-ジ(tert-ブトキシ)プロピオン酸イソプロピル、3, 3-ジ(tert-ブトキシ)プロピオン酸n-ブチル、3, 3-ジ(tert-ブトキシ)プロピオン酸イソブチル、3,

3-ジ (tert-ブトキシ) プロピオン酸sec-ブチル、3, 3-ジ (tert-ブトキシ) プロピオン酸tert-ブチル、3, 3-ジ (tert-ブトキシ) プロピオン酸フェニル、3, 3-ジ (tert-ブトキシ) プロピオン酸ベンジル、3, 3-ジメトキシプロピオニトリル、3, 3-ジエトキシプロピオニトリル、3, 3-ジイソプロポキシプロピオニトリル、3, 3-ジ (n-ブトキシ) プロピオニトリル、3, 3-ジ (tert-ブトキシ) プロピオニトリル等が挙げられる。

【0026】

かかる化合物 (2) や化合物 (3) は、市販されているものを用いてもよいし、例えば特公昭61-45974号公報、特開昭58-26855号公報等公知の方法に準じて製造したものを用いてもよい。

【0027】

化合物 (2) または化合物 (3) の使用量は、化合物 (1) に対して、通常1～5モル倍、好ましくは1～3モル倍である。

【0028】

酸としては、例えば硫酸、例えば塩酸、臭化水素等のハロゲン化水素、例えば過塩素酸等の過ハロゲン酸、例えばメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等のスルホン酸、例えばトリフルオロ酢酸等のパーフルオロカルボン酸、例えば三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛、塩化スズ、四塩化チタン等のルイス酸、酸性イオン交換樹脂等が挙げられ、ハロゲン化水素が好ましい。なお、ルイス酸として、例えば三フッ化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体等のルイス酸の錯体を用いてもよい。

【0029】

加水分解により酸を発生せしめる化合物としては、例えばオキシ塩化リン、オキシ臭化リン等のオキシハロゲン化リン、例えば三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン等のハロゲン化リン、例えば塩化チオニル等のハロゲン化チオニル、たとえば塩化スルフリル等のハロゲン化スルフリル等が挙げられ、オキシハロゲン化リンが好ましい。

【0030】

酸の存在下に、化合物(1)と化合物(2)または化合物(3)を反応させてもよいし、加水分解により酸を発生せしめる化合物の存在下に、化合物(1)と化合物(2)または化合物(3)を反応させてもよい。また、酸および加水分解により酸を発生せしめる化合物の存在下に、化合物(1)と化合物(2)または化合物(3)を反応させてもよい。

【0031】

これらの混合順序は特に制限されず、例えば化合物(1)と化合物(2)または化合物(3)の混合物に、酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物を加えてもよいし、化合物(1)と酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物の混合物に化合物(2)または化合物(3)を加えてもよい。

【0032】

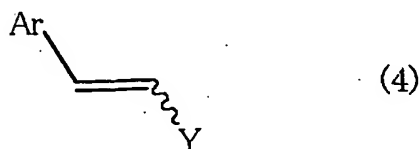
酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物の使用量は、化合物(1)に対して、通常0.001モル倍以上、好ましくは0.01モル倍以上であり、その上限は特になく、反応条件下で液体である場合には、溶媒を兼ねて過剰量用いてもよいが、あまり多いと後処理が煩雑になりやすく、経済的に不利になりやすいため、実用的には5モル倍以下、好ましくは3モル倍以下である。

【0033】

反応は、通常溶媒の存在下を実施され、溶媒としては、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル系溶媒、例えばギ酸、酢酸等のカルボン酸系溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒、例えばテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、例えば酢酸エチル等のエステル系溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒、水等の単独または混合溶媒が挙げられ、カルボン酸系溶媒、ニトリル系溶媒が好ましく、カルボン酸系溶媒がより好ましい。かかる溶媒の使用量は特に制限されない。また、前述のとおり、反応条件下で、前記酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物が液体である場合には、かかる酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物を溶媒として使用してもよい。

【0034】

化合物(1)と化合物(2)または化合物(3)を、酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物の存在下に反応させることにより、目的とする式(4)



(式中、ArおよびYは上記と同一の意味を表わす。)

で示される芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリル(以下、エステルまたはニトリル(4)と略記する。)が得られるが、かかる反応を、水の共存下を実施することにより、より収率よくエステルまたはニトリル(4)を得ることができる。

【0035】

水の共存下で反応を実施する場合の水の使用量は、化合物(1)に対して、通常0.1モル倍以上であり、その上限は特にないが、実用的には50モル倍以下、好ましくは10モル倍以下である。

【0036】

反応温度は、通常-20~80℃である。

【0037】

反応終了後、例えば反応液と水を混合した後、濾過処理することにより、目的とするエステルまたはニトリル(4)を取り出すことができる。場合によっては、反応液中にエステルまたはニトリル(4)が結晶として析出していることがあるが、その場合には、反応液をそのまま濾過処理してエステルまたはニトリル(4)を取り出してもよいし、反応液と水を混合した後、濾過処理し、取り出してもよい。また、例えば反応液に、水および水に不溶の有機溶媒を加え、抽出処理し、得られる有機層を濃縮処理することにより、エステルまたはニトリル(4)を取り出すこともできる。取り出したエステルまたはニトリル(4)は、例えば再結晶、カラムクロマトグラフィ等の通常の精製手段によりさらに精製してもよい。

【0038】

かくして得られるエステルまたはニトリル(4)としては、例えば3-(2,

4, 6-トリメトキシフェニル) アクリル酸メチル、3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) アクリル酸メチル、3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) アクリル酸メチル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) アクリル酸メチル、3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) アクリル酸エチル、3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) アクリル酸エチル、3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) アクリル酸エチル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) アクリル酸エチル、3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) アクリル酸n-プロピル、3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) アクリル酸n-プロピル、3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) アクリル酸n-プロピル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) アクリル酸n-プロピル、3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) アクリル酸イソプロピル、3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) アクリル酸イソプロピル、3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) アクリル酸イソプロピル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) アクリル酸イソプロピル、3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) アクリル酸n-ブチル、3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) アクリル酸n-ブチル、3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) アクリル酸n-ブチル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) アクリル酸n-ブチル、3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) アクリル酸イソブチル、3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) アクリル酸イソブチル、3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) アクリル酸イソブチル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) アクリル酸イソブチル、3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) アクリル酸フェニル、3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) アクリル酸フェニル、3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) アクリル酸フェニル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) アクリル酸フェニル、3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) アクリル酸ベンジル、3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) アクリル酸ベンジル、3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) アクリル酸ベンジル、3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル) アクリル酸ベンジル、3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル) アクリロニトリル、3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)

アクリロニトリル、3-(3-ヒドロキシ-2,4-ジメトキシフェニル)アクリロニトリル、3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)アクリロニトリル、

【0039】

3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メチル、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸エチル、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸n-プロピル、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸イソプロピル、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸n-ブチル、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸イソブチル、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸tert-ブチル、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸フェニル、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸ベンジル、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリロニトリル、

【0040】

3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)アクリル酸メチル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)アクリル酸エチル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)アクリル酸n-プロピル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)アクリル酸イソプロピル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)アクリル酸n-ブチル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)アクリル酸イソブチル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)アクリル酸tert-ブチル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)アクリル酸フェニル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル)アクリ

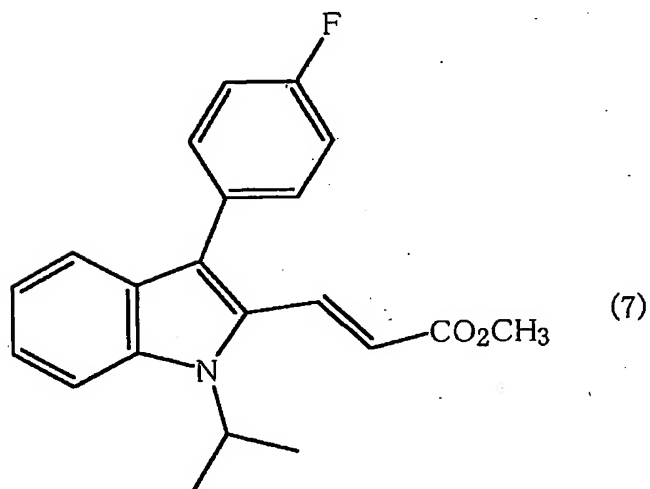
リル酸ベンジル、3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリロニトリル等が挙げられる。

【0041】

本反応においては、化合物(2)として、トランス体を用いても、またシス体を用いても、通常トランス体のエステルまたはニトリル(4)か、トランス体が主成分であるトランス体のエステルまたはニトリル(4)とシス体のエステルまたはニトリル(4)の混合物が得られる。

【0042】

なお、かかるエステルまたはニトリル(4)のうち、例えば下記式(7)



等のその分子内に3-(4-フルオロフェニル)インドリル基を有する化合物は、例えば国際公開第01/92223号パンフレット記載の方法に従い、高脂血症薬として有用なフルバスタチンへ変換することができる。

【0043】

【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されない。

【0044】

実施例1

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール 1.0 g、3,3-ジメトキシプロピオン酸メチル 0.92 g、90重量%酢酸水 0

72 mL (水4 mmol含有) および氷酢酸6 mLを混合した後、内温25℃で、オキシ塩化リン0.33 gを滴下し、同温度で9時間攪拌、反応させた。反応終了後、反応液に、水16 mLを滴下し、析出結晶を濾取した。濾取した結晶を、20体積%メタノール水で洗浄した後、乾燥処理し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸メチルの黄色固体1.25 gを得た。収率: 93%。

【0045】

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 400MHz)

1.70 (6H, d, J=7Hz), 3.76 (3H, s), 4.95 (1H, m), 5.96 (1H, d, J=16Hz), 7.50 (1H, d, J=8Hz), 7.57 (1H, d, J=8Hz), 7.08~7.40 (6H, m), 7.82 (1H, d, J=16Hz)

【0046】

実施例2

1-メチル-2-フェニル-1H-インドール1.04 g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル0.64 g、水94.5 mgおよび氷酢酸6 mLを混合し、内温25℃で、オキシ塩化リン124 mg加え、同温度で17時間攪拌、反応させた。反応終了後、反応液に、水30 mLを滴下した後、酢酸エチル50 mLを加えて抽出処理し、得られた有機層を濃縮処理した。得られた濃縮残渣をフラッシュクロマトグラフィにより精製処理し、trans-3-(1-メチル-2-フェニル-1H-インドール-3-イル) アクリル酸メチルの黄色固体1.11 gを得た。収率: 76%。

【0047】

¹H-NMR (δ/ppm, CDCl₃, 400MHz)

3.64 (3H, s), 3.74 (3H, s), 6.46 (1H, d, J=16Hz), 7.29~7.55 (9H, m), 7.72 (1H, d, J=16Hz)

【0048】

実施例3

1, 3, 5-トリメトキシベンゼン1.68g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル2.32g、水0.18gおよび氷酢酸6mLを混合し、内温25℃で、オキシ塩化リン164mgを加え、同温度で3時間攪拌、反応させた。反応終了後、反応液に水36mLを滴下し、析出結晶を濾取した。濾取した結晶を、20体積%メタノール水で洗浄した後、乾燥処理し、trans-3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)アクリル酸メチルの白色固体2.28gを得た。収率: 91%。

【0049】

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 400MHz)
3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.87 (6H, s), 6.12 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 8.08 (1H, d, $J=16\text{Hz}$)

【0050】

実施例4

1, 3, 5-トリメトキシベンゼン1.7g、3, 3-ジメトキシプロピオン酸メチル1.68gおよび氷酢酸12mLを混合し、内温25℃で、35重量%塩酸313mgを加え、同温度で1時間攪拌、反応させた。反応終了後、反応液に水36mLを滴下し、析出結晶を濾取した。濾取した結晶を、20体積%メタノール水で洗浄処理した後、乾燥処理し、trans-3-(2, 4, 6-トリメトキシフェニル)アクリル酸メチルの白色固体2.46gを得た。収率: 98%。

【0051】

実施例5

1, 2, 3-トリメトキシベンゼン1.68g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル1.34gおよび氷酢酸6mLを混合し、内温25℃で、35重量%塩酸313mgを加え、同温度で16時間攪拌、反応させた。反応終了後、反応液に水30mLおよび酢酸エチル50mLを加え、抽出処理した。得られた有機層を水洗浄した後、濃縮処理し、得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (展開液: n-ヘプタン/酢酸エチル=6/1から5/1) により

精製処理し、trans-3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) アクリル酸メチルの白色固体0.63 gを得た。また、原料1, 2, 3-トリメトキシベンゼン0.92 gを回収した。転化した1, 2, 3-トリメトキシベンゼンに対する3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル) アクリル酸メチルの収率は、5%であった。

【0052】

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 400MHz)

3.80 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.92 (3H, s), 6.42 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.69 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.26 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=16\text{Hz}$)

【0053】

実施例6

実施例5において、1, 2, 3-トリメトキシベンゼン1.68 gに代えて、2, 6-ジメトキシフェノール1.54 gを用いた以外は実施例5と同様に実施して、trans-3-(3-ヒドロキシ-2, 4-ジメトキシフェニル) アクリル酸メチルの白色固体0.76 gを得た。収率: 32%。

【0054】

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 400MHz)

3.80 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.93 (3H, s), 5.58 (1H, s), 6.45 (1H, d, $J=16\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=16\text{Hz}$)

【0055】

実施例7

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール0.63 gをジクロロメタン3 mLに溶解させた溶液に、内温0~10℃で、オキシ塩化リン0.77 gを滴下し、次いで、trans-3-メトキシアクリロニトリル0.92 gを滴下した。その後、室温で終夜攪拌、反応させ、さらに還流温度

で、6時間反応させた。反応終了後、反応液を、5重量%炭酸水素ナトリウム水100 mLに加え、酢酸エチルで3回抽出処理した。得られた有機層を合一し、水洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥処理した。硫酸マグネシウムを濾別し、得られた濾液を濃縮処理し、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリロニトリル(トランス体を主成分とするトランス体とシス体の混合物)を含む濃縮残渣を得た。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(展開液:n-ヘプタン/酢酸エチル=10/1から5/1)で精製処理し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリロニトリルの黄色固体0.34 gを得た。収率:45%。

【0056】

$^1\text{H-NMR}$ (δ/ppm , CDCl_3 , 400 MHz)

1.70 (6H, d, $J=7\text{ Hz}$), 4.85 (1H, m), 5.35 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$), 7.09~7.46 (7H, m), 7.55 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=16\text{ Hz}$)

【0057】

実施例 8

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール0.62 g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル0.57 g、水46 mgおよび氷酢酸6.4 mLを混合した後、内温25℃で、オキシ塩化リン66 mgを滴下し、同温度で21時間攪拌、反応させた。反応終了後、実施例1と同様に後処理し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メチルの黄色固体0.65 gを得た。収率:79%。

【0058】

実施例 9

実施例8において、オキシ塩化リンの使用量を、164 mgとし、反応時間を9時間とした以外は実施例8と同様に実施し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル

酸メチルの黄色固体 0.79 g を得た。収率: 96%。

【0059】

実施例 10~13

実施例 8 において、オキシ塩化リンに代えて、表 1 に示した酸を用い、氷酢酸の使用量を 6 mL とし、表 1 に示した反応条件で実施した以外は実施例 8 と同様に実施して、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸メチルの黄色固体を得た。結果を表 1 に示した。

【0060】

【表 1】

実施例	酸(mg)	水	反応時間	収率
10	99 重量% 硫酸 (156)	46 mg	15 Hr	59%
11	35 重量% 塩酸 (166)	108 mg (塩酸中の水)	15 Hr	94%
12	p-トルエンスルホン酸・一水和物 (302)	56 mg (結晶水 10 mg 含む)	15 Hr	74%
13	47 重量% 臭化水素酸水 (274)	145 mg (臭化水素酸水中の水)	5 Hr	90%

【0061】

実施例 14

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール 0.31 g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル 0.28 g、水 36 mg およびアセトニトリル 6 mL を混合した後、内温 25℃ で、オキシ塩化リン 164 mg を滴下し、同温度で 22 時間攪拌、反応させた。反応終了後、実施例 1 と同様に後処理し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸メチルの黄色固体 0.21 g を

得た。収率：51%。

【0062】

実施例15

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール2.5g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル2.32g、水0.3gおよびアセトニトリル15mLを混合した後、内温25℃で、オキシ塩化リン2.51gを滴下し、同温度で19時間攪拌、反応させた。反応終了後、実施例1と同様に後処理し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メチルの黄色固体2.17gを得た。収率：65%。

【0063】

実施例16~18

実施例14において、オキシ塩化リンおよび水の使用量を表2に示す量とし、反応時間を18時間とした以外は実施例14と同様に実施して、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メチルの黄色固体を得た。結果を表2に示した。

【0064】

【表2】

実施例	オキシ塩化リン使用量(mg)	水使用量(mg)	収率
16	242	44	56%
17	398	44	75%
18	348	0	32%

【0065】

実施例19~20

実施例14において、オキシ塩化リンに代えて、表3に示した酸を用い、反応時間を19時間とした以外は実施例14と同様に実施して、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル]アクリル酸メチルの黄色固体を得た。結果を表3に示した。

【0066】

【表 3】

実施例	酸 (mg)	収率
19	三フッ化ホウ素・テトラヒドロフラン錯体 (348)	27%
20	99重量%硫酸 (119)	39%

【0067】

実施例 21

3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール 1.2 g、trans-3-メトキシアクリル酸メチル 1.16 g および氷酢酸 12 mL を混合した後、内温 25℃ で、30 重量% 臭化水素/酢酸溶液 797 mg を滴下し、同温度で 5 時間攪拌、反応させた。反応終了後、実施例 1 と同様に後処理し、trans-3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-1H-インドール-2-イル] アクリル酸メチルの黄色固体 0.15 g を得た。
収率: 8%。

【0068】

【発明の効果】

本発明によれば、環境に負荷がかかる芳香族ハロゲン化物を原料に用いることなく、また、中和の必要があるハロゲン化水素を副生することなく、高脂血症薬として有用なフルバスタチン等の医薬品等に誘導可能な芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリルを製造できるため、よりアトムエコノミーが高い方法であり、また、高価で、後処理が煩雑な遷移金属を用いないため、工業的にもより有利な方法である。

【書類名】 要約書

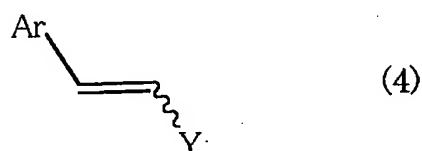
【要約】

【課題】式(1)



(式中、Arは置換されていてもよい芳香族基または置換されていてもよいヘテロ芳香族基を表わす。)

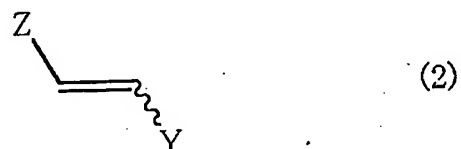
で示される化合物を原料として、式(4)



(式中、Arは上記と同一の意味を表わし、Yはアルコキシカルボニル基、シアノ基等を表わす。)

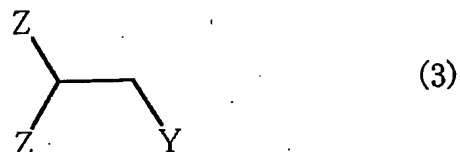
で示される芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリルエステルを、よりアトムエコノミーが高く、工業的にもより有利に製造する方法を提供すること。

【解決手段】式(1)で示される化合物と、式(2)



(式中、Yは上記と同一の意味を表わし、Zは低級アルコキシ基を表わす。)

で示される化合物または式(3)



(式中、YおよびZは上記と同一の意味を表わす。)

で示される化合物とを、酸または加水分解により酸を発生せしめる化合物の存在下に反応させることを特徴とする前記式(4)で示される芳香族不飽和エステルまたは芳香族不飽和ニトリルの製造方法。

【選択図】なし

特願2003-209042

ページ: 1/E

【書類名】 出願人名義変更届 (一般承継)
【整理番号】 S10634JP01
【提出日】 平成16年 7月22日
【あて先】 特許庁長官殿
【事件の表示】
【出願番号】 特願2003-209042
【承継人】
【識別番号】 000002093
【氏名又は名称】 住友化学工業株式会社
【代表者】 米倉 弘昌
【提出物件の目録】
【物件名】 承継人であることを証明する書面 1
【援用の表示】 平成16年7月22日付けで提出の特願2003-292498
の出願人名義変更届に添付のものを援用する。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-209042
受付番号	50401233714
書類名	出願人名義変更届 (一般承継)
担当官	小野木 義雄 1616
作成日	平成16年 8月23日

<認定情報・付加情報>

【承継人】

申請人

【識別番号】

000002093

【住所又は居所】

大阪府大阪市中心区北浜4丁目5番33号

【氏名又は名称】

住友化学工業株式会社

特願2003-209042

出願人履歴情報

識別番号

[592120519]

1. 変更新月日

1992年 6月 4日

[変更理由]

新規登録

住 所

大阪市西淀川区歌島三丁目1番21号

氏 名

住化ファインケム株式会社

特願2003-209042

出願人履歴情報

識別番号

[000002093]

1. 変更年月日
[変更理由]

住所
氏名

1990年 8月28日

新規登録

大阪府大阪市中央区北浜4丁目5番33号

住友化学工業株式会社